



Etude de couplages croisés directs catalytiques décarboxylants d'acides picoliniques et cinnamiques

Jean-Baptiste Rouchet

► To cite this version:

Jean-Baptiste Rouchet. Etude de couplages croisés directs catalytiques décarboxylants d'acides picoliniques et cinnamiques. Chimie organique. INSA de Rouen, 2015. Français. NNT : 2015ISAM0019 . tel-01341791

HAL Id: tel-01341791

<https://theses.hal.science/tel-01341791>

Submitted on 4 Jul 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT

Présentée à :

L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

En vue de l'obtention du grade de :

Docteur en Chimie

Par

Jean-Baptiste Rouchet

*Etude de couplages croisés directs catalytiques décarboxylants d'acides
picoliniques et cinnamiques*

Thèse dirigée par le

Professeur Christophe HOARAU

Soutenue le

29 septembre 2015

Devant le jury composé de :

Dr. Gerard Cahiez	Institut de recherche de Chimie Paris, France	Rapporteur
Pr. André B. Charette	Université de Montréal, Canada	Rapporteur
Dr. Sandrine Piguel	Institut Curie, France	Examineur
Pr. Jacques Rouden	Ensicaen, France	Examineur
Dr. Cédric Schneider	Université de Rouen, France	Examineur
Pr. Christophe Hoarau	INSA de Rouen, France	Examineur

THESE DE DOCTORAT

Présentée à :

L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

En vue de l'obtention du grade de :

Docteur en Chimie

Par

Jean-Baptiste Rouchet

*Etude de couplages croisés directs catalytiques décarboxylants d'acides
picoliniques et cinnamiques*

Thèse dirigée par le

Professeur Christophe HOARAU

Soutenue le

29 septembre 2015

Devant le jury composé de :

Dr. Gerard Cahiez	Institut de recherche de Chimie Paris, France	Rapporteur
Pr. André B. Charette	Université de Montréal, Canada	Rapporteur
Dr. Sandrine Piguel	Institut Curie, France	Examineur
Pr. Jacques Rouden	Ensicaen, France	Examineur
Dr. Cédric Schneider	Université de Rouen, France	Examineur
Pr. Christophe Hoarau	INSA de Rouen, France	Examineur

*Je tiens à remercier vivement le Docteur Gérard CAHIEZ, le Professeur André CHARETTE,
le Docteur Sandrine FIGUEL ainsi que le Professeur Jacques ROUDEN pour avoir accepté de juger
ce travail de thèse*

Ces travaux ont été réalisés au sein de L'UMR 6014 COBRA (Chimie Organique Bioorganique Réactivité et Analyse) dans les locaux de l'IRCOF (Institut de Recherche en Chimie Organique Fine) dans l'équipe Hétérocycle.

Je tiens à remercier le Dr. Vincent Levacher, directeur de l'équipe hétérocycle, pour m'avoir accueilli dans son équipe et permis de mener ces travaux de thèse dans de bonnes conditions.

Je voudrais exprimer mes plus sincères remerciements au Pr. Christophe Hoarau et au Dr. Cédric Schneider pour m'avoir encadré, conseillé, guidé et enseigné pendant les étapes traversées durant ces trois années de thèse à leurs côtés.

Je désire remercier également le Pr. Laurent Bischoff, qui a su me démontrer, durant mes années universitaire, que la chimie organique ne se résumait pas une réaction sur une feuille, mais à ce que l'on veut imaginer en faire. Je pense également à Mr. Patrick Jobard, qui m'a donné le virus de la chimie organique au lycée, je me souviendrai toujours de la différence entre aldolisation et crotonisation.

Je remercie également le Dr. Jean-françois Brière, le Dr. Sylvain Oudeyer et le Dr. Alexandra Le Foll – Devaux pour m'avoir enseigné en premiers les rudiments de la recherche en chimie organiques. Et merci encore de m'avoir fait travailler sur les méthodologies de synthèse très intéressante de Miura pour la synthèse d'organocatalyseur chiral.

Je souhaite également remercier le programme Interreg IV : AI-CHEM Channel pour avoir financé ces travaux de thèse. Et plus particulièrement Mme Marion Ranchin-Przychodzen et Mr. Mathieu Lejeune, pour la gestion de la paperasserie fastidieuse qu'ils m'ont épargné.

Je remercie également le personnel de L'IRCOF et plus particulièrement Mme Joëlle Linard et Mme Véronique Chassagne. Sans ces « maman » du laboratoire, nous serions souvent au chômage technique. Je pense également à Mme Laetitia Bailly et Emilie Petit pour leurs conseils et ainsi pour la réalisation de nos analyses chronophages.

Je tiens à remercier par la suite mes collègues du laboratoire, dont la bonne humeur permet de travailler dans une ambiance conviviale, ce qui est un plus dont on ne prend pas forcément conscience sur le moment. Je pense à Mickael, Emanuel aka « manu », Etienne, Fabien, Axelle, Jérémy G., Souad, Anaïs, Marine H., Timothé aka « Ramzy » (hey, tu veux un forfait mobile ?), Kévin R. aka « kévina », Kévin M. aka « Kévin Motherf**** Mebarki », Tony T. (aka « Black mamba »).

Durant ces trois années, j'ai pu rencontrer des personnes formidables, avec qui j'ai vécu de bons moments et qui étaient là pour moi aussi. Je pense d'une part aux « anciens » qui m'ont connu quand j'étais jeune chercheur.

Merci Gaëlle (et doudou évidemment) pour toutes les bonnes soirées passées avec vous, votre gentillesse, vous vous êtes mariés et je ne peux que vous souhaiter tout le bonheur du monde.

Charline (la ptite chacha !), c'est durant ta dernière année que l'on s'est le plus connu. Merci pour les bons moments passés ensemble dans le labo et ailleurs, merci de ton écoute, tes attentions et tes moments de rigolade.

Bertrand, mon « père spirituel » comme tu le dis si bien, j'ai essayé de maintenir le flambeau que tu m'as laissé, mais hélas notre humour ne plaît pas à tout le monde, et après tout, on s'en f** tant que ça nous plaît. Merci pour tes conseils, tes moments d'écoutes, ta bonne humeur, ton esprit fêtard que tu sais partager, et je ne peux que te souhaiter du bonheur pour la suite.

Yvo, le seul nantais que je n'ai jamais rencontré. Merci de ton écoute surtout au début de thèse où je me sentais un peu paumé parfois. Merci pour les moments au foot, je n'ai jamais vu un joueur avec autant de talent ^^ . Maintenant que tu es dans ta ville avec ta moitié, il ne me reste qu'à te souhaiter du bonheur.

Christophe B. (mon tout ptit ami !!), merci pour m'avoir montré les petits secrets de la chimie organométallique, pour tes conseils avisés, ta sincérité et ta gentillesse. Je te souhaite de bonne chose pour l'avenir.

MMMEERRRRCCCHHHH NATTTTHHHHHHH pour ta bonne humeur et ta joie de vivre communicative. Je te souhaite plein de bonne chose dans le sud !

Yoann, même si tu es breton, je te remercie de ta bonne humeur, des moments de rigolade passés durant cette année où nous avons partagé le même bureau. Merci pour tout.

Laure (ma petite Laurette ^^), merci pour tous les moments passés dans le labo avec toi. Merci pour ta gentillesse et ton accueil, quand on a une personne aussi souriante que toi en face de soi, on ne peut que vouloir lui rendre la pareille, j'espère l'avoir fait. Je ne te souhaite que du bonheur pour la suite avec toutes les bonnes choses qui vont avec.

Maxime (aka bobby) merci pour tous les bons moments passés en ta compagnie, tes conseils, les danses endiablées, et pour les karaokés (les lacs du Connemara, les corons et j'en passe ^^).

En ancien je pense également à Jérémy T. Même si nous n'avons partagé qu'une année ensemble, j'en ai beaucoup appris sur toi ! (faut que je) enfin tu sais quoi ^^ . Tu as beau être brut, tu n'en restes pas moins gentil et honnête avec les personnes qui le méritent. Merci pour tous les moments passés avec toi. Tu es devenu papa, je te souhaite tout le bonheur du monde avec tes deux femmes (Emilie et Romane).

Je souhaiterai également remercier ceux de ma génération, Thomas, Elodie et Karine. Chacun d'entre vous ont été là durant ces années de thèse, et on a pu passer certains caps de celle-ci tous les trois. Merci à vous trois de votre écoute et des moments de rigolades.

Ensuite, je tenais à remercier certain de la jeune génération que j'ai déjà cité plus haut, Kévin et Timothé. Même si tu es timide Kévin, tu es un bon partenaire de connerie, tout comme Timothé. Merci des petits moments passés avec vous durant votre première année de thèse.

Et je pense également à Jonathan, (aka bizut). Partager ta première année à été quelque chose que j'ai apprécié. Tu es un gars en or, tu es gentil, tu as le cœur sur la main, tu es quelqu'un que j'apprécie vraiment même si je te l'ai pas vraiment montré. J'espère que j'ai pu te montrer les bonnes connaissances que j'avais (et pas seulement en connerie !). Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta Maryne, et que tu t'épanouisses dans ta thèse. Courage mec !

J'ai une pensée particulière pour la cellule VFP, puisqu'elle ne contient que des gens que j'apprécie.

Tout d'abord Rabah (ou plutôt Robert), l'homme qui m'aura formé, appris pas mal de chose, tu resteras toujours mon « شقييق » de chimie ! Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, que ce soit dans ou hors du laboratoire.

PPPEEEAAAUAUUUUGGGGEEEEERRRRR !!! Merci pour les bons moments de blague et autre activité humoristique (impliquant un autre sens), tu es quelqu'un de génial quand on a appris à te connaître.

Florent, je te remercie pour tout, ta sincérité, ta gentillesse, tu vas bientôt être marié, je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite avec Judith (et Buster !)

Je tiens par la suite a remercié mes amis non chimiste qui ont partagé ces trois années avec moi, comme Pierre (je n'aurais compris pourquoi tu n'as pas voulu faire de thèse) et Boris.

Je tenais à remercier également les potes de Meuse, Max, les deux Clarisse, Sandy, Flo, Marine, Thibault, Will, Sophie, pour avoir fait semblant de comprendre quand je parlais de mes travaux ^^ . Mais je remercie également ma belle-famille, Sandra, Alain, Pascal, Véro, Alan, Lisa, Tom, Paul (alias Manuel sanchez de la mancha) et Manon, de m'avoir montré tant de sympathie et d'attention (on peut dire de la « chaleur du nord », mais je trouve qu'elle est plus intense en lorraine).

Je tenais également à remercier ma famille, et plus particulièrement mes parents. Vous avez toujours été là pour me soutenir, approuvé mes choix, me supporter. Je pense même que le mot « merci » n'est pas suffisant. En tout cas, même si je ne le dit pas assez souvent, je le pense très fort : je vous aime.

Et enfin je voudrais te remercier, toi, Camille. Nous nous sommes rencontré dans ce laboratoire. Merci de ton soutiens, de ta compréhension, de ton amour, de ton aide (précieuse ^^). Etre tombé amoureux de toi est la plus belle chose qui me soit arrivé durant cette thèse. Même si cette période se termine, je souhaite que notre histoire ne s'arrête pas. Je t'aime.

Table des matières

Table des matières	1
Introduction Générale.....	7
I. - Du couplage croisé vers le couplage direct catalytique impliquant des liaisons C–H et C–CO ₂ H	8
II. - Fonctionnalisation directe catalytique impliquant les liaisons C–CO ₂ H et C–H des hétérocycles.11	
II.1. - Principaux contextes de catalyse au palladium et au cuivre pour le couplage direct catalytique d'hétéroaromatiques avec un partenaire de couplage halogéné de type C–H / C–X	12
II.1.a. - Monocatalyse au palladium	12
II.1.b. - Réaction catalysée par le palladium et assistée par le cuivre	17
II.1.c. - Monocatalyse au cuivre	19
II.2. - Principes généraux de la réaction de couplage croisé déshydrogénant et décarboxylant-déshydrogénant pour la formation de système bis-arylique	20
II.2.a. - Réaction de couplage croisé de type C–H / C–H dit oxydant	20
III. - Utilisation des acides pour la formation de nouvelles liaisons C–C <i>via</i> la réaction de couplage croisé décarboxylant.....	22
III.1. - Réaction de couplage croisé décarboxylant avec des partenaires de couplage (<i>pseudo</i>)halogénés	22
III.1.a. - Couplage décarboxylant de carboxy(hétéro)aromatiques	22
III.1.b. - Couplage décarboxylant d'acides cinnamiques et d'acides hétéroaryles éthanoïques	25
III.2.c. - Réaction de couplage croisé décarboxylant de carboxy(hétéro)aryles avec des partenaires de couplage non préfonctionnalisés de type C–CO ₂ H / C–H	26
IV. - Projet de thèse	28
Chapitre 1 : Etude de la réaction de couplage croisé de carboxyazines <i>N</i>-oxydées avec des halogénures d'aryles catalysée par le palladium et assistée par le cuivre ou l'argent.....	34
I. - Introduction.....	34
I.1. - Etat de l'art des réactions d'arylation pallado-catalysées des azines.....	34

1.1.a. - Couplage croisé pallado-catalysé des azin-2-yl métaux.....	35
1.1.b. - Fonctionnalisation directe de la liaison C–H palladocatalysée en série pyridinique.....	37
II. - Etude du couplage croisé décarboxylant de carboxyazines <i>N</i> -oxydées	42
II.1. - Evaluation de la réaction des carboxyazines <i>N</i> -oxydées dans le processus de décarboxylation – métallation	42
II.1.a. - Etude bibliographique du processus de décarboxylation – métallation.....	42
II.1.b. - Réactions de décarboxymétallation catalysées par le mercure.....	43
II.1.c. - Réactions de protodécarboxylation catalysées par le cuivre	44
II.2. - Etude de la pertinence de l'activation des azines par oxydation pour favoriser l'étape de décarboxy-métallation	52
II.2.a. - Evaluation de l'étape de décarboxylation – métallation sous catalyse au cuivre de l'acide picolinique et picolinique <i>N</i> -oxydé.....	52
III. - Etude du couplage croisé décarboxylant de carboxyazines <i>N</i> -oxydées sous catalyse coopérative Pd (0) / Cu (I) avec des dérivés halogénés	56
III.1. - Synthèse des dérivés carboxyazines <i>N</i> -oxydés	56
III.2. - Etude du couplage croisé décarboxylant d'acides quinaldiques <i>N</i> -oxydés avec des halogénoarènes	57
III.2.a. - Étude préliminaire de la réaction.....	57
III.2.b. - Évaluation de la réaction de couplage croisé décarboxylant en série acide quinaldique <i>N</i> -oxydé en présence de différents partenaires de couplage halogénés	61
III.2.c. - Étude du couplage d'acides picoliniques <i>N</i> -oxydés	62
IV. - Étude du couplage croisé décarboxylant d'acides quinaldiques <i>N</i> -oxydés catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I) avec des halogénoarènes.....	68
IV.1. - Étude avec l'acide quinaldique <i>N</i> -oxydé	68
IV.1.a. - Étude préliminaire des conditions de réaction	68
IV.1.b. - Généralisation de la réaction de couplage croisé direct décarboxylant sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I).....	71

IV.2. - Étude avec l'acide picolinique <i>N</i> -oxydé	73
IV.2.a. - Généralisation de la réaction sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I)	73
IV.2.b. - Étude de la compétition du couplage croisé direct décarboxylant et de la réaction d'arylation directe de la liaison C–H.....	75
IV.3. - Etude d'une extension de la méthodologie d'arylation décarboxylation d'acides quinaldique et picolinique à la série 3-carboxyisoquinoléine <i>N</i> -oxydée : Application à la préparation d'un agent antitumoral 1-amino-3-aryle isoquinoléine	76
IV.3.a - Intérêt des structures isoquinoléines	76
IV.3.b. - Etude bibliographique des réactions d'arylations des isoquinoléines.....	77
IV.3.c. - Etude préliminaire de la réaction de couplage croisé direct décarboxylant de la 3-carboxyisoquinoléine <i>N</i> -oxydé avec des halogénoarènes	79
IV.3.d. - Etude du couplage croisé décarboxylant de la 3-carboxyisoquinoléine <i>N</i> -oxydée sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I) avec des halogénoarènes	81
V. - Etude de la réaction de couplage croisé décarboxylant deshydrogénant d'acides 2-carboxyazines <i>N</i> -oxydés avec les 1,3-diazoles et hétéroaromatiques π -excédentaires catalysée par le palladium et assistée par l'argent	83
V.1. - Etude préliminaire et détermination des conditions catalytiques optimales	84
V.1.a. - En série thiophénique	84
V.1.b. - Couplage du 3,4-diméthyle thiazole.....	88
VI. - Conclusion	91
Chapitre 2 : Etude du couplage croisé décarboxylant de la liaison C–H avec des acides cinnamiques α-méthoxylés.....	98
I. - Introduction.....	98
I.1. - Etat de l'art sur l'alcénylation directe catalytique des hétérocycles.....	99
I.1.a. - Réactions pallado-catalysées.....	99
I.2. - Etude bibliographique de l'utilisation d'acides cinnamiques comme partenaires de couplage d'hétéroaromatiques	102
I.2.a. - Fonctionnalisation des éthers d'énol par couplages croisés pallado-catalysés	104

I.2.b - Couplage de Heck d'éthers d'énol avec des dérivés halogénés.....	105
II. - Etude du couplage croisé décarboxylant de type C–CO ₂ H / C–H d'azoles avec des acides cinnamiques α-méthoxylés en catalyse coopérative palladium (II) / cuivre (II).....	109
II.1. - Synthèse des acides cinnamiques α-méthoxylés	109
II.1.a - Préparation d'acrylates α-méthoxylés par aldolisation – déshydratation	109
II.1.b. - Préparation d'acides cinnamiques α-méthoxylés par réaction d'addition – capture électrophile - élimination.....	110
II.2. - Réaction de couplage croisé décarboxylant oxydant d'acides cinnamiques α-méthoxylés en série hétérocyclique	111
II.2.a. - Réaction de couplage d'acides cinnamiques α-méthoxylés avec la série 1,3,4-oxadiazole sous catalyse coopérative Pd(II) / Cu(II).....	113
II.2.b. - Couplage d'acides cinnamiques α-méthoxylés avec d'autres hétérocycles 1,3-diazoliques	118
III. - Conclusion et perspectives.....	121
Conclusion Générale	125
Experimental Part	135
Références Bibliographiques	211

Liste des Abréviations

μ W : irradiations aux micro-ondes

Ac : acétyle

Ad : adamantyle

Ar : Aromatique

Bn : Benzyle

Bu : Butyle

Cy-JohnPhos : 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl

CMD : Métallatfon-Déprotonation Concertée (Concerted Metallation – Deprotonation)

*n*CMD : Métallatfon-Déprotonation non Concertée (non-Concerted Metallation – Deprotonation)

Cy : Cyclohexyle

DavePhos : 2-(Dicyclohexylphosphino)-(2'-diméthylamino)-1,1'-biphényle

DFT : Théorie de la Fonctionnelle de la Densité électronique (Density Functional Theory)

DMA : N,N-diméthylacétamide

dcpe : 1,2-Bis(dicyclohexylphosphino)éthane

dppe : 1,2-Bis(diphenylphosphino)éthane

Et : éthyle

(Het)Ar–X : Dérivé halogéné aromatique ou hétéro-aromatique

Het : Hétérocycle ou hétéroaromatique

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital

John-Phos : 2-(tert-butylphosphino)-1,1'-biphényle

L: ligand

MS : Molecular Sieve (Tamis moléculaire)

Mt : métal de transition

NMP : N-méthylpyrrolidone

NBO : Natural Bond Orbital

PE : Petroleum Ether

Piv : Pivaloyl

R : groupement fonctionnel

RMN : Résonance magnétique nucléaire

S_EAr : Substitution Electrophile Aromatique

SPhos : 2-(Dicyclohexylphosphino)-(2',6'-diméthoxy)-1,1'-biphényle

UHP : Complexe Urée/péroxyde d'hydrogène 1:1

X : halogène

XantPhos 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

XPhos : 2-(Dicyclohexylphosphino)-(2',4',6'-triisopropyl)-1,1'-biphényle

Introduction Générale

I. - Du couplage croisé vers le couplage direct catalytique impliquant des liaisons C–H et C–CO₂H

La formation de nouvelles liaisons carbone – carbone (C–C) ou carbone – hétéroatome (C–Het) pour la formation de nouveaux composés est un défi constant pour le chimiste organicien. La catalyse par les métaux de transition a permis notamment l'avènement des réactions de couplage croisé qui ont révolutionné les techniques de formation des liaisons C–C et C–Het.¹ Les réactions pionnières dans ce domaine de recherche ont été développées au début des années 1900 avec la mise en évidence d'un produit d'homocouplage **3** du phénylacétylène **1** en présence de cuivre décrit par Glaser en 1869 (Schéma 1).² Cette réaction fut par la suite étendue aux carbones sp² par Ullman en 1901 sur l'*ortho* bromonitrobenzene **4** en utilisant un excès de cuivre.³ Néanmoins, ces premières réactions sont limitées exclusivement à l'obtention du produit d'homocouplage.

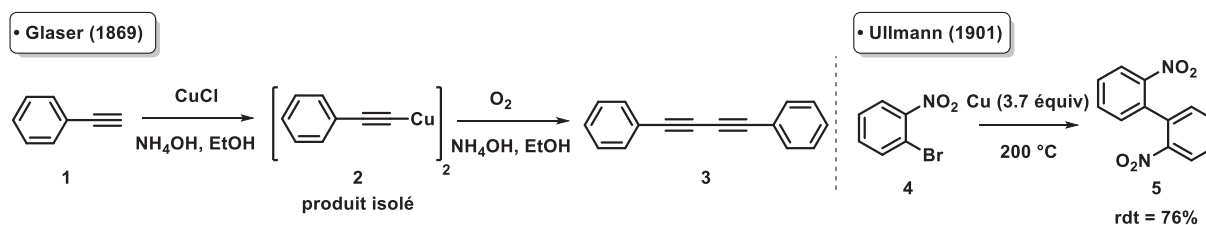
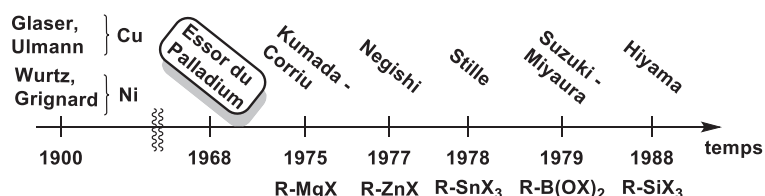


Schéma 1 - Réaction d'homocouplage en quantité stœchiométrique de cuivre sur des dérivés aromatiques

À partir du XX^{ème} siècle,⁴ le développement des réactions de couplage croisé a connu un réel essor. Notamment une grande variété de couplages croisés catalysés généralement par du nickel ou du palladium ont été développés en utilisant des réactifs organométalliques tels que des organoborés,⁵ des organozinciques⁶ ou encore des espèces organostanniques⁷ (Figure 1).



¹ (a) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1976 ; (b) Fairlamb, I. J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1036 ; (c) Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879 ; (d) Johansson, S.; Carin, C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062 ; (e) Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2651.

² (a) Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422 ; (b) Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, 154, 137.

³ Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174.

⁴ (a) Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Kojer, H.; Rüttinger, R. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176 ; (b) Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387.

⁵ (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866 ; (b) Snieckus, V. *Heterocycles* **2010**, 80, 7.

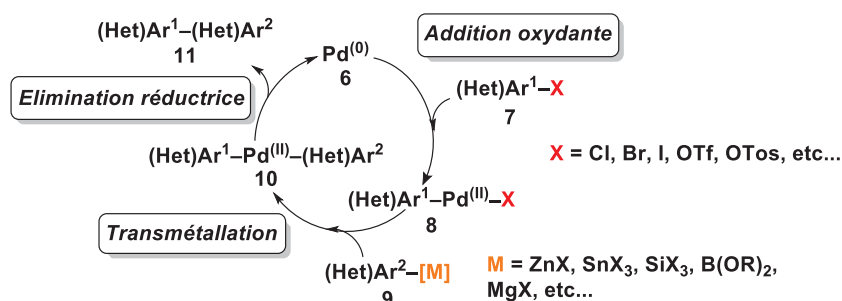
⁶ (a) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821 ; (b) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683.

⁷ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636.

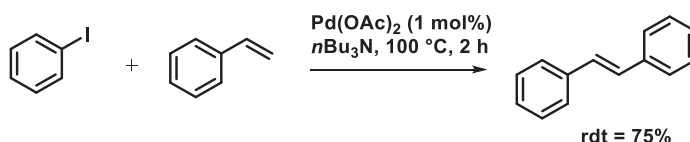
Figure 1 – Développement historique des réactions de couplages croisés pallado-catalysées

Ces réactions procèdent selon un cycle catalytique impliquant trois processus (Schéma 2) :

- (1) Le palladium au degré d'oxydation zéro **6** ($\text{Pd}(0)$), introduit directement ou généré *in situ* par réduction du Pd(II) , est tout d'abord impliqué dans une étape d'addition oxydante qui consiste en l'insertion du métal dans la liaison carbone–(pseudo)halogène du composé **7**.
- (2) Le complexe organopalladié **8** ainsi formé subit ensuite une réaction de transmétallation avec le partenaire organométallique **9**. Il est à noter que certaines de ces espèces organométalliques ont besoin d'être activées, notamment les organoborés⁸ et silylés⁹, le plus souvent par des nucléophiles oxygénées ou fluorées.
- (3) La dernière étape, l'élimination réductrice, permet de régénérer le palladium au degré d'oxydation zéro **6** et conduit au couplage des deux fragments connectés au métal par formation de liaison σ .

**Schéma 2** – Cycle catalytique de la réaction de couplage croisé

La seconde classe de couplage est la réaction de vinylation des dérivés halogénés développée initialement par Heck et ses collaborateurs (Schéma 3).¹⁰

**Schéma 3** - Réaction de couplage de Heck

Le cycle catalytique comporte quatre processus (Schéma 4). La première étape est une addition oxydante du palladium au degré d'oxydation zéro **12** avec le dérivé halogéné **13**. L'alcène complexé subit ensuite une réaction d'insertion migratoire du métal de transition. Une troisième étape d'élimination réductrice impliquant un hydrogène en position β permet la régénération de la double liaison et l'hydrure métallique **19** ainsi généré subit une réaction d'élimination réductrice en présence

⁸ Suh, E. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205.

⁹ (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918 ; (b) Strotman, N. A.; Sommer, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556.

¹⁰ (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518 ; (b) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133 ; (c) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

d'une base. Cette ultime étape ferme ainsi le cycle catalytique. Il convient de dire que la réaction de Heck est l'un des « outils » synthétiques les plus puissants de la synthèse organique.¹¹

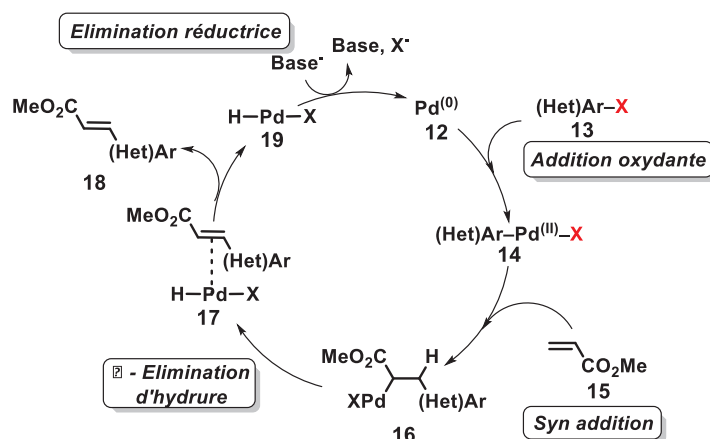


Schéma 4 – Cycle catalytique de la réaction de couplage croisé de Heck

Le développement des réactions de couplage croisé a permis des avancées majeures dans la synthèse de produits naturels, le développement de produits pharmaceutiques et la formation des polymères, participant à de nombreuses innovations industrielles.^{1e,12} Les implications socio-économiques majeures acquises depuis ces trois dernières décennies ont été reconnues en 2010 par le comité Nobel qui a ainsi accordé le prix Nobel de chimie aux Professeurs Richard Heck, Ei-Ichi Negishi et Akira Suzuki.^{1d}

Dans ce contexte, les innovations méthodologiques dans ce domaine de recherche majeur sont régies depuis la dernière décennie, par un concept général du « mieux avec moins ». Ce concept a pour soucis l'efficacité, la rapidité, l'économie d'atomes, la réduction des déchets et de la consommation énergétique.¹³ L'autre défi majeur est d'accroître l'espace de fonctionnalisation moléculaire, notamment en élargissant le nombre des sites de couplage croisé.¹⁴ Ainsi la combinaison de ces deux enjeux méthodologiques a vu, au cours de la dernière décennie, le développement des couplages directs catalytiques dont le principe est la génération des espèces organométalliques au sein de la sphère catalytique du métal de transition. Cette technique permet de pallier aux problèmes de préparation et d'instabilité de certains hétéroaryles métaux.¹⁵

¹¹ Meijere, A.; Bräse, S.; Oestreich, M. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*; Wiley : 2013.

¹² (a) Hartenfeller, M.; Eberle, M.; Meier, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Altmann, K.-H.; Schneider, G.; Jacoby, E.; Renner, S. J. *Chem. Inf. Model.* **2012**, 52, 1167; (b) Grosse, S.; Pillard, C.; Himbert, F.; Massip, S.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Bernard, P.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4146.

¹³ (a) Xiang, H.; Chen, Y.; He, Q.; Xie, Y.; Yang, C. *RSC Adv.* **2013**, 3, 5807; (b) Clarke, P. A.; Santosa, S.; Martin, W. H. C. *Green Chem.* **2007**, 9, 438.

¹⁴ Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, 5, 369.

¹⁵ Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020.

Dans ce contexte, les couplages directs métallo-catalysés impliquant les liaisons C–H et C–CO₂H sont particulièrement privilégiés et permettent :

- une économie totale d'étapes de préfonctionnalisation, une réduction des déchets, et engendrent une alternative synthétique lors de l'impossibilité de générer des hétéroarylmétaux. De plus, les liaisons C–H sont généralement les plus prépondérantes dans les molécules.
- les dérivés acides sont nombreux et les fonctions carboxy sont parfois localisées sur des positions autres que celles privilégiées lors des réactions d'halogénéation électrophile pour la synthèse de précurseurs halogénés récurrents dans les couplages croisés standard.

D'un point de vue historique, les efforts ont tout d'abord porté sur le développement de couplages directs catalytiques substitutifs des liaisons C–H¹⁶ ou C–CO₂H,¹⁷ utilisant un dérivé halogéné comme partenaire de couplage. Plus récemment, des efforts en matière d'économie d'étapes et d'atomes ont permis la mise en œuvre de couplages de type C–H / C–H ou C–CO₂H / C–H¹⁸ utilisant ainsi des partenaires de couplage non fonctionnalisés.

II. - Fonctionnalisation directe catalytique impliquant les liaisons C–CO₂H et C–H des hétérocycles

Les hétéroaromatiques sont des composés fondamentaux fortement représentés dans les produits naturels et certains participent aux cycles biologiques vitaux.¹⁹ Ce sont actuellement les briques moléculaires les plus employées pour la construction de molécules d'intérêt pharmacologique. Ils sont également très présents en science des matériaux et constituent en particulier la charnière principale de nombreux matériaux organiques fonctionnels tels que les fluorophores, les cellules photovoltaïques, etc...

Dans ce contexte, il n'est pas étonnant qu'une attention toute particulière ait été portée à cette série moléculaire dans le développement de nouvelles méthodologies de couplage croisé catalytique impliquant des liaisons C–H et C–CO₂H. Dans le cadre de l'activité principale du laboratoire et du sujet de thèse, nous allons décrire brièvement les grandes classes de couplages croisés catalytiques développées pour la fonctionnalisation d'hétéroaromatiques à l'aide d'une catalyse au palladium et/ou au cuivre offrant actuellement la plus grande diversité réactionnelle.

¹⁶ Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 412.

¹⁷ Shang, R.; Liu, L. *Sci. China Chem.* **2011**, *54*, 1670.

¹⁸ Zhao, D.; You, J.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466.

¹⁹ Joule, J. A.; Mills, K.; *Heterocyclic chemistry*, fifth edition, Wiley.

II.1. - Principaux contextes de catalyse au palladium et au cuivre pour le couplage direct catalytique d'hétéroaromatiques avec un partenaire de couplage halogéné de type C–H / C–X

II.1.a. - Monocatalyse au palladium

Depuis les travaux pionniers d'Ota²⁰ et ceux de Miura²¹ proposés au cours des années 1990, le couplage direct de la liaison C–H des hétéroaromatiques catalysé par le palladium et assisté par une base (bases carbonatées ou acétates), avec des dérivés halogénés a connu un essor considérable. Son principe est présenté dans le Schéma 5. Après une première étape d'addition oxydante du palladium au degré d'oxydation zéro **20** avec le dérivé halogéné **21**, le complexe σ -aryle palladié **22** ainsi formé va induire la déprotonation catalytique de l'hétérocycle **23** pour conduire à la formation d'une nouvelle liaison hétéroaryle – métal. La recombinaison des deux fragments connectés au métal est opérée par élimination réductrice du palladium, ainsi libéré à son degré d'oxydation initial (Schéma 5).

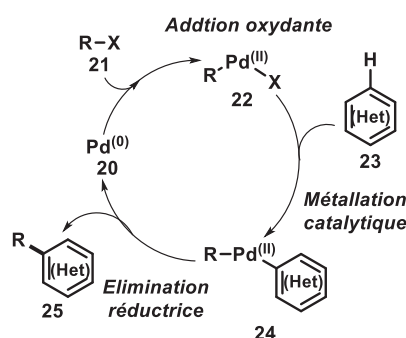


Schéma 5 – Cycle catalytique général de la réaction de fonctionnalisation directe de la liaison C–H

Le grand champ d'application de ce système de catalyse pour la fonctionnalisation directe de la liaison C–H d'un grand nombre d'hétérocycles, π -excédentaires et π -déficitaires, s'explique en grande partie par la diversité des modes de palladation catalytique.²² On recense actuellement trois grands modes de palladation catalytique des hétérocycles, avec des domaines d'applicabilité bien spécifiques.

II.1.a.a. La Palladation électrophile

Un premier mode de palladation catalytique concerne les hétéroaromatiques fortement électro-donneurs. Dans ce cas, la palladation procède par activation électrophile avec formation d'un σ –

²⁰ Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1477.

²¹ Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 467.

²² (a) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253 ; (b) Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1173 ; (c) Livendahl, M.; Echavarren, A. M. *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 630 ; (d) Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein, J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1584.

complexe cationique de type intermédiaire de Wheland. Il a été notamment proposé par l'équipe de Sames pour l'arylation sélective des positions 2 et 3 du noyau indolique (Schéma 6).^{21,23}

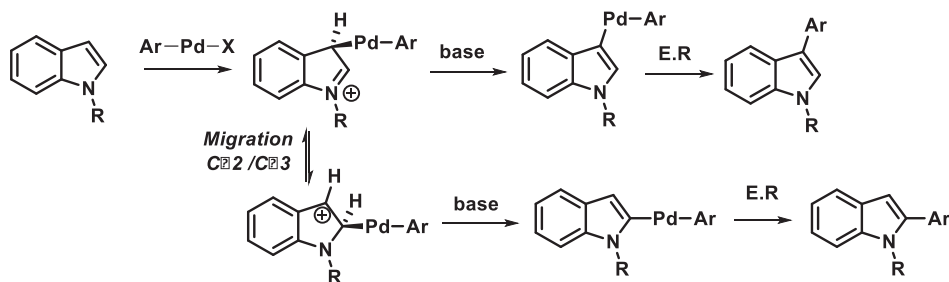


Schéma 6 – Arylation directe régiosélective en série indolique impliquant une palladation électrophile

II.1.a.β. Palladation – déprotonation non concertée

Le second mode de palladation catalytique, au domaine d'applicabilité diamétralement opposé, concerne cette fois les hétérocycles possédant des liaisons C–H en position *alpha* d'hétéroatomes (N, O, S) à fort caractère acide, notamment la position 2 des 1,3-diazoles. Dans ce cas, la métallation catalytique est opérée par pré-chélation du complexe σ -aryl palladié qui permet d'accroître l'acidité du proton, et ce dernier est abstrait, à partir d'un certain seuil de basicité. À titre d'exemple, Zhuravlev a proposé en série benzoxazole et pyridobenzoxazole que l'arylation s'effectue par pré-chélation du complexe σ -aryl palladié **29** à la fonction isonitrile **28**, générée par ouverture du benzoxazole déprotoné **27**. L'étape de transmétallation a ensuite lieu après réaromatisation du benzoxazole **30** (schéma 7).²⁴

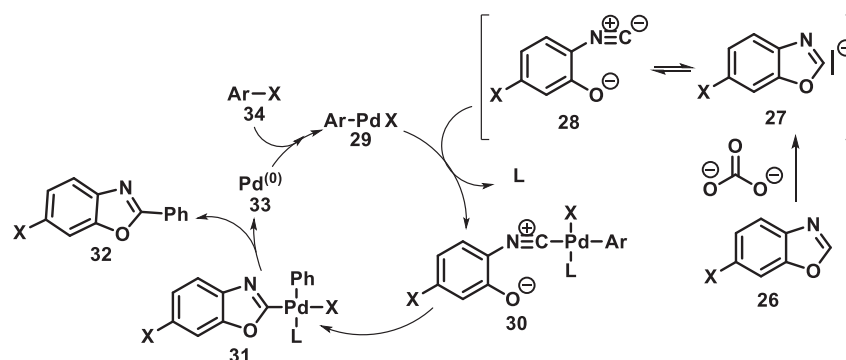


Schéma 7 – Méallation déprotonation – métallation non concertée sur le benzoxazole

Notre laboratoire a également proposé une première méthodologie de fonctionnalisation directe en série 4-carboxyoxazolique et thiazolique, sélective de la position 2 en utilisant du Cs_2CO_3 comme base dans le 1,4-dioxane pour l'oxazole et le DMF pour le thiazole qui possède des propriétés

²³ Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.

²⁴ (a) Sánchez, R. S.; Zhuravlev, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5824 ; (b) Zhuravlev, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2929.

moins basiques (Schéma 8).²⁵ La pré-coordination du complexe σ -arylpalladié a été démontrée expérimentalement puisqu'elle a pu être inhibée à l'aide de ligands riches en électrons au profit d'une réactivité en position 5 selon un mode de métallation – déprotonation concerté, que nous allons exposer par la suite.

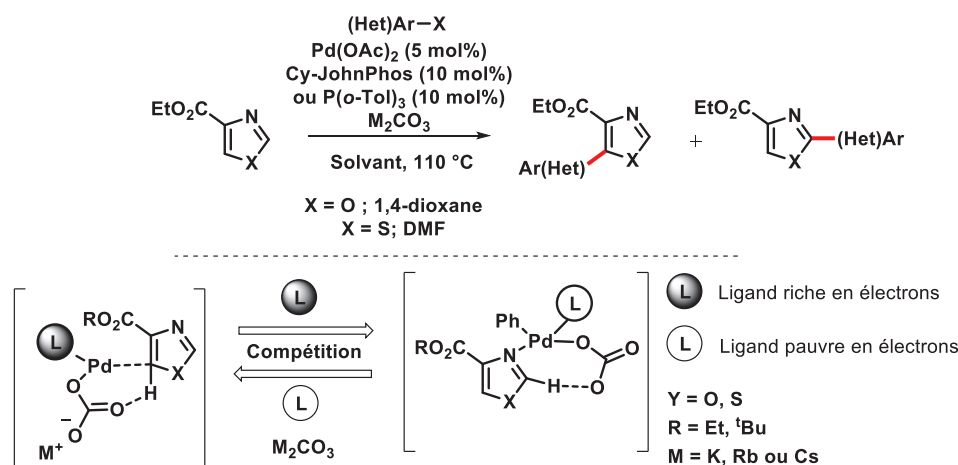


Schéma 8 – Arylation régiosélective en position 2 et 5 en série oxazolique et thiazolique 4-carboxylates

Cette méthodologie a également été étendue avec succès à l'alcénylation et aux premiers exemples de benzylation et d'alkylation directes en position 2 de l'oxazole-4-carboxylate d'éthyle (Schéma 9).

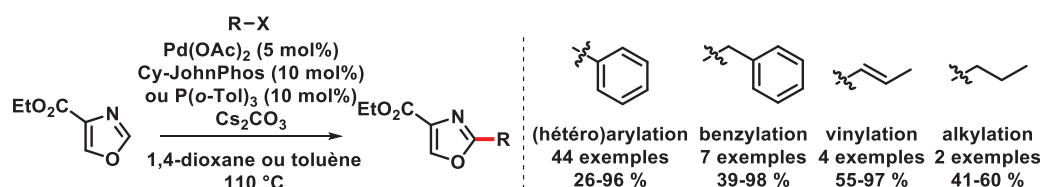


Schéma 9 – Diversité structurale en C-2 de la série oxazolique

De façon intéressante, Sames²⁶ a mis au point en série imidazole des conditions d'arylation directe sélectives de la position 2 en utilisant spécifiquement du *tert*-butanolate de sodium comme base dans le toluène pour atteindre la position la plus acide (Schéma 10).

²⁵ (a) Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudeon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8573 ; (b) Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7383 ; (c) Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2909 ; (d) Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14450 ; (e) Théveau, L.; Querolle, O.; Dupas, G.; Hoarau, C. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 4375.

²⁶ Joo, J. M.; Touré, B. B.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4911.

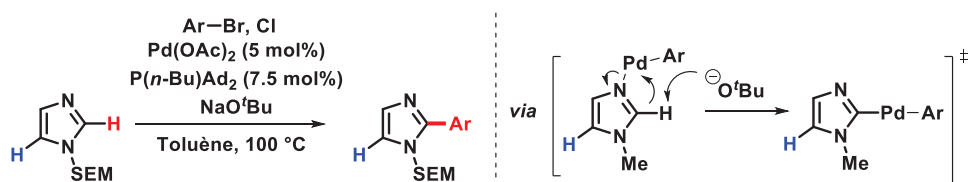


Schéma 10 – Arylation directe sélective en position 2 de l'imidazole

II.1.a.γ. Palladation – déprotonation catalytique concertée

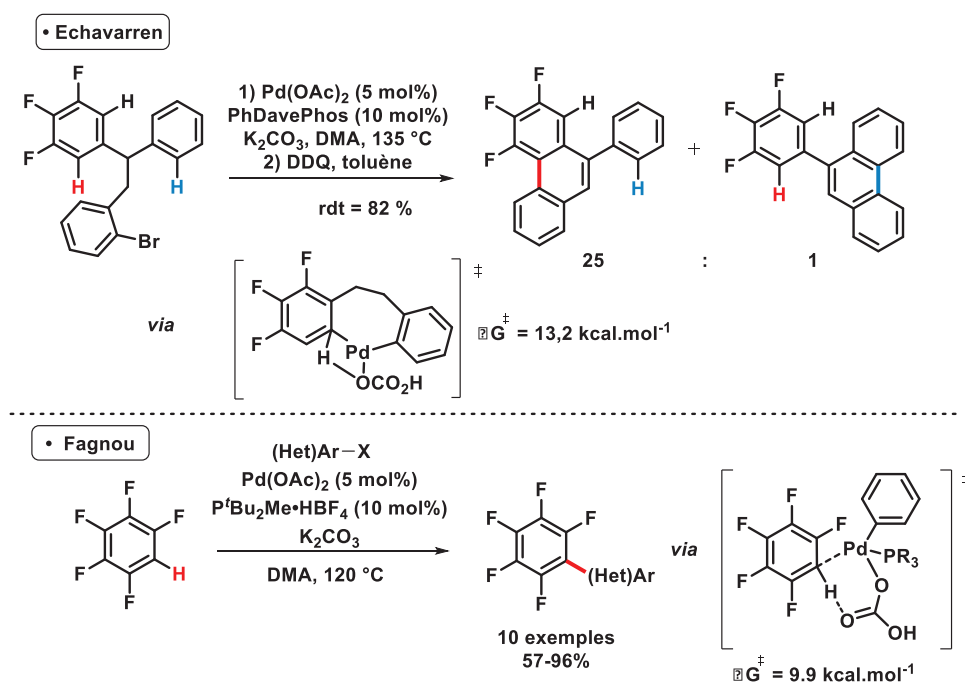


Schéma 11 – Arylations directes selon un mode de palladation – déprotonation catalytique concertée et leurs états de transition

Bien que connu depuis les années 1960 en chimie inorganique,²⁷ un troisième mode de palladation catalytique a été mis à profit pour le couplage direct des liaisons C–H. De façon très intéressante, cette métallation catalytique dépend à la fois du caractère nucléophile du carbone porteur de l'hydrogène et de l'acidité de ce dernier. Il repose en effet sur une interaction concertée du palladium avec le carbone de la liaison C–H (*via* la HOMO) et de la base oxygénée avec l'hydrogène. L'interaction du métal permet d'allonger la liaison C–H et l'interaction hydrogène – oxygène (dur-dur) produit la capture du proton pour conduire à la palladation du carbone. Cet état de transition a été clairement identifié par plusieurs équipes telles que celles de Davis, Fagnou et Echavarren (Schéma 11).²⁸

²⁷ Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3272.

²⁸ (a) García-Cuadrado, D. Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066 ; (b) Lafrance, M.; Rowley, C.N.; Woo, T.K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754 ; (c) Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5820.

Des calculs DFT ont permis de montrer la viabilité de ce mécanisme sur un grand nombre d'hétérocycles et d'identifier les positions de réactions privilégiées. Il s'agit des sites possédant le meilleur compromis entre les propriétés nucléophiles et acides (Schéma 12).²⁹

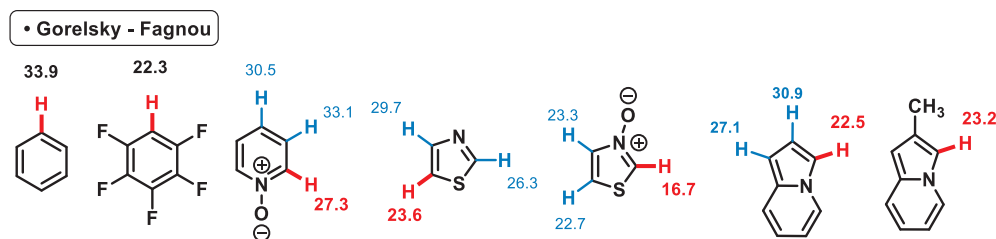


Schéma 12 – Prédiction de la régiosélectivité de l'arylation directe par calculs DFT des états de transition de palladation – déprotonation concertée (ΔG^\ddagger_{298K} , kcal.mol⁻¹) pour une large gamme d'(hétéro)aromatiques

Par ailleurs, il a été démontré que les bases privilégiées sont l'acétate et le carbonate associées au potassium, le sodium étant fortement associé à l'oxygène et le césium volumineux pouvant gêner le rapprochement hydrogène - oxygène.^{25e,30}

A titre d'exemple, notre laboratoire a mis en place une méthodologie d'arylation sélective des oxazoles et thiazoles 4-carboxylates. La métallation - déprotection concertée a été envisagée sur les deux positions 2 et 5 avec une phosphine standard, la $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$. La réactivité est privilégiée en position 5, cependant et de façon intéressante, la réaction a lieu en position 2 par effet stérique dans la sphère catalytique, sous contrôle orbitalaire, avec l'emploi d'un ligand très encombré, la $\text{P}^t\text{Bu}_3 \cdot \text{HBF}_4$. (Schéma 13).^{25d}

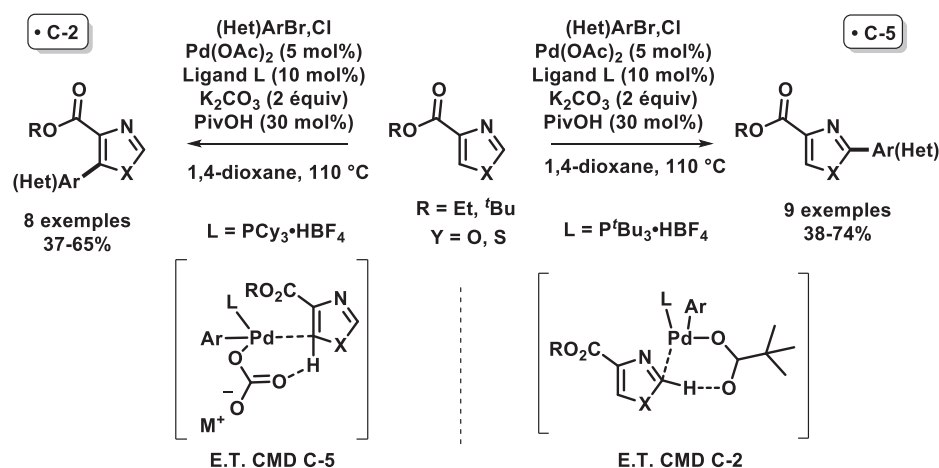


Schéma 13 – Contrôle de la sélectivité en C-2 / C-5 en série oxazole et thiazole-4-carboxylates

²⁹ Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848.

³⁰ Kefalidis, C. E.; Baudoin, O.; Clot, E. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10528.

Par contre, dans le cas d'hétérocycles possédant des liaisons à fort caractère alcénique, l'utilisation de complexe palladié fortement électrophile peut induire une réaction de carbométallation compétitive. De façon très séduisante, une méthode d'arylation directe sélective de la position 3 du thiophène a été proposée (Schéma 14).³¹

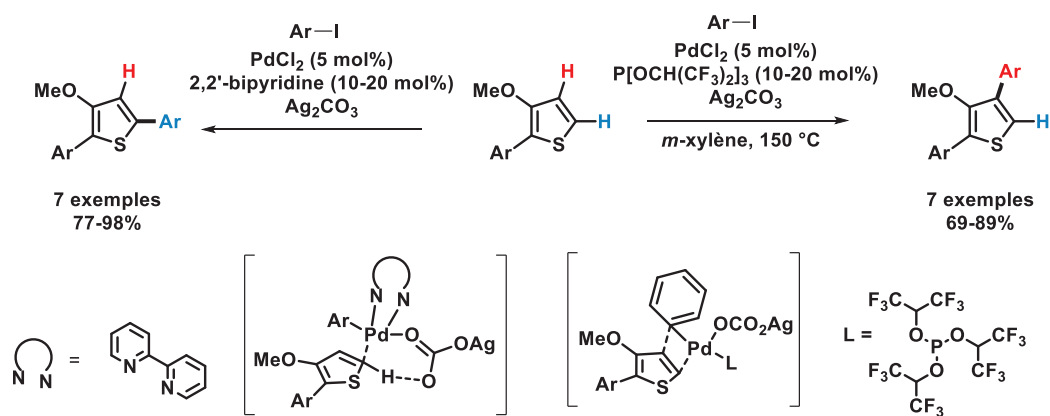


Schéma 14 – Arylation sélective des positions α et β du thiophène basée sur les effets de ligand

Il faut noter que ce mode de métallation – déprotonation concerté catalytique a également été proposé avec d'autres métaux de transition tels que le Ru (0)³², le Rh (0)³³ et l'Ir (III).³⁴

II.1.b. - Réaction catalysée par le palladium et assistée par le cuivre

La palladation de l'hétérocycle peut être dans certains cas assistée par une co-catalyse au cuivre. L'équipe de Miura a été la première à utiliser une catalyse coopérative palladium – cuivre en série 1,3-diazolique, pour favoriser et atteindre une sélectivité totale pour la position la plus acide (Schéma 15).²¹ Ce phénomène a été rationalisé plus récemment par plusieurs équipes de recherches.³⁵

³¹ (a) Ueda, K.; Yanagisawa, S.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8946 (b) Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14622 ; (c) Tang, S.-Y.; Guo, Q.-X.; Fu, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13866.

³² (a) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879 ; (b) Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866 ; (c) Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.

³³ (a) Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748 ; (b) Wang, X.; Lane, B.S.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996 ; (c) Patureau, F. W.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 31.

³⁴ (a) Join, B.; Yamamoto, T.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3644 ; (b) García-Melchor, M.; Gorelsky, S. I.; Woo, T. K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13847.

³⁵ (a) Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3111 ; (b) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Mannima, L.; Rossi, R.; Viel, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3997 ; (c) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1379 ; (d) Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1970 ; (e) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Di Fiore, A.; Marchetti, C.; Rossi, R. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6060 ; (f) Alagille, D.; Baldwin, R. M.; Tamagnan, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1349 ; (g) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 774 ; (h) Besselievre, F.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S.; Piguel, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3278 ; (i) Huang, J.; Chan, J.; Chen, Y.; Borths, C. J.; Baucum, K. D.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3674.

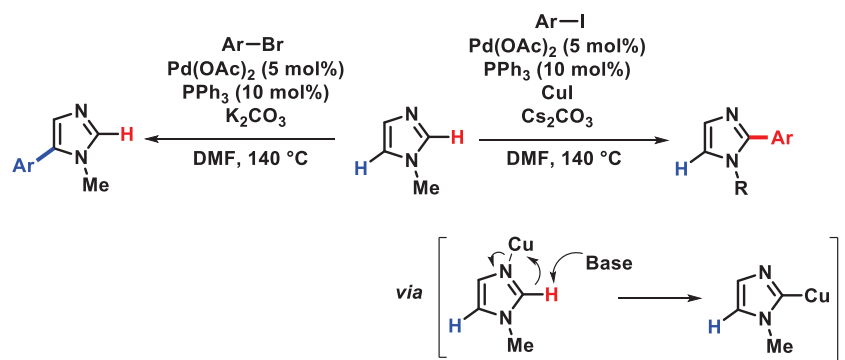


Schéma 15 – Première étude du contrôle de la sélectivité en arylation directe proposée par Miura et basée sur l'ajout ou non de sels de cuivre

Dans ce cas, la métallation – déprotonation est réalisée par le cuivre selon un mode non concerté analogue à celui présenté pour la catalyse au palladium. L'étape clé est la pré-chélation du cuivre au degré d'oxydation (I) qui facilite ensuite l'abstraction du proton conduisant à la génération d'un intermédiaire hétéroarylcuivre. Le transfert de l'hétéroarylcuivre dans la sphère catalytique du palladium est donc obtenu par transmétallation, le cuivre récupère alors l'halogène (Schéma 16).

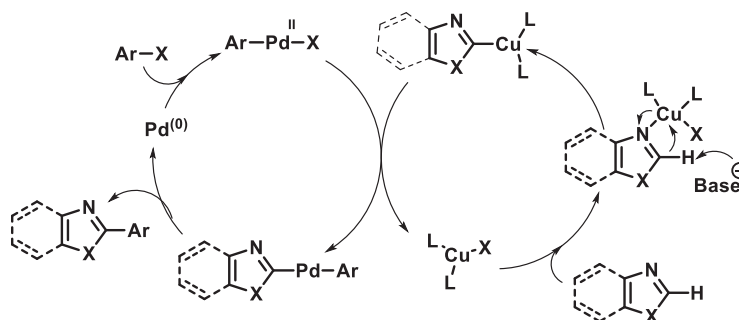


Schéma 16 –Fonctionnalisation directe de la liaison C–H sous catalyse coopérative palladium / cuivre

À titre d'exemple des effets spectaculaires de l'influence de la pré-chélation du cuivre sur l'augmentation de l'acidité du proton, Bellina et Rossi ont réalisé le couplage direct de l'imidazole dans le DMF sans base ajoutée. Dans ce cas, le DMF participe directement à la capture du proton pour la génération de l'intermédiaire hétéroarylcuivre (Schéma 17).^{35,36}

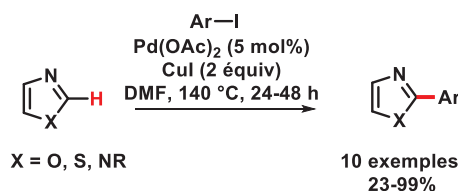


Schéma 17 –Arylation directe pallado-catalysée en C-2 de l'imidazole assistée par le cuivre et le DMF

³⁶ (a) Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2147 ; (b) Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5757.

Il faut noter que cette pré-chélation est d'autant plus efficace que les hétérocycles possèdent un fort caractère nucléophile. Ainsi, cette catalyse coopératrice s'est montrée particulièrement efficace pour les hétérocycles polyazotés π -excédentaires tels que l'imidazole et les purines (Schéma 18).³⁷

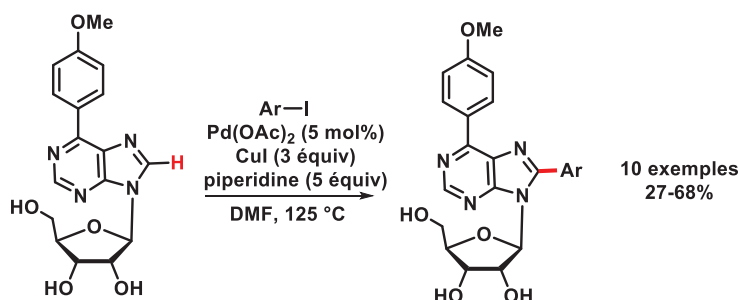


Schéma 18 – Méthodologie d'arylation directe en série purine

II.1.c. - Monocatalyse au cuivre

L'équipe de Miura a décrit la première réaction d'arylation directe régiosélective en position 2 des 1,3-diazoles, par catalyse au cuivre, avec de faibles rendements réactionnels.²¹ Ce principe réactionnel a été popularisé plus récemment par l'équipe de Daugulis³⁸ qui a démontré qu'il était alors possible d'exemplifier cette méthodologie sur plusieurs hétérocycles à caractère acide et notamment en série pyridine *N*-oxydée (Schéma 19).

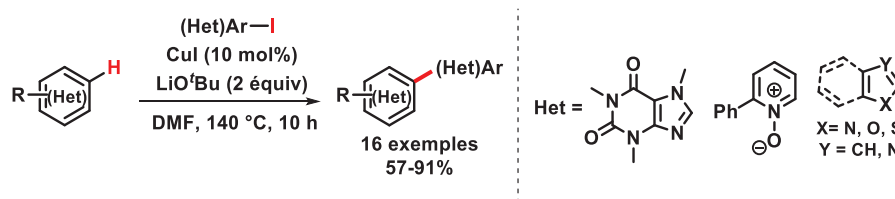


Schéma 19 – Exemple de fonctionnalisation directe monocatalysée au cuivre étudiée par Daugulis.

Concernant le mécanisme, la génération des complexes hétéroarylcuivres serait dans un premier temps opérée soit par métallation – déprotonation non concertée analogue à celle présentée au palladium (cf. paragraphe 1.a.γ.), soit par métallation – déprotonation concertée, proposée récemment par l'équipe de Lin³⁹ dans le cas d'utilisation de tertiobutylate de lithium (Schéma 20).

³⁷(a) Čerňa, I.; Radek, P.; Hocek, M. *Chem. Commun.* **2007**, 4729 ; (b) Vabre, R.; Chevot, F.; Legraverend, M.; Piguel, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9542.

³⁸Hien-Quang, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404.

³⁹Wang, M.; Fan, T.; Lin, Z. *Organometallics* **2012**, 31, 560.

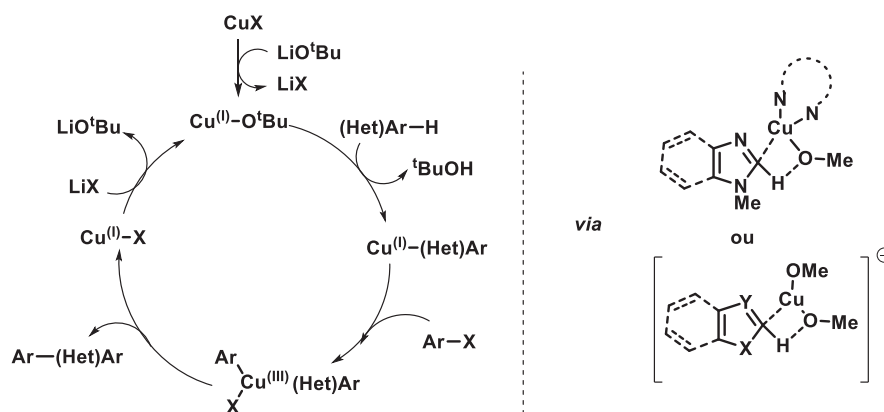


Schéma 20 : Cycle catalytique d'arylation directe monocatalysée par le cuivre via un mode de métallation – déprotonation concertée

Dans un second temps, en référence au mécanisme d'amination et d'oxygénation de type Ullmann, plusieurs hypothèses concernant la réactivité de l'hétéroarylcuivre avec le dérivé halogéné peuvent être envisagées. Cependant, la formation d'un complexe de cuivre (III) est actuellement la plus retenue. Notamment une étude récente de Liu⁴⁰ a permis de retenir cette voie par calculs DFT (voir schéma 24).

II.2. - Principes généraux de la réaction de couplage croisé déshydrogénant et décarboxylant-déshydrogénant pour la formation de système bis-arylique

II.2.a. - Réaction de couplage croisé de type C–H / C–H dit oxydant

Les efforts en matière d'économie d'étapes et d'atomes ont conduit, plus récemment, à un intérêt tout particulier pour le développement de couplages directs impliquant les liaisons C–H et C–CO₂H seules, de type C–H / C–H ou C–H / C–CO₂H.

La réaction de couplage croisé oxydant entre deux hétéroarènes est une stratégie séduisante pour la construction de composés bis-hétéroaryles. Cette dernière a les avantages de s'affranchir totalement des étapes de préfonctionnalisation des deux partenaires de couplage ainsi que des rejets de sels d'halogénures. A ce jour, les exemples de méthodes de couplages croisés sélectifs restent encore limités à cause des réactions parasites d'homocouplage. Ainsi, le défi majeur repose principalement sur l'emploi de deux modes de palladation distincts pour éviter la réaction d'homocouplage, ou bien, sur la génération d'intermédiaires organométalliques aux réactivités très différenciées (Figure 2).

⁴⁰ Shang, R.; Fu, Y.; Wang, Y.; Xu, Q.; Hai-Zhu, Y.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9350.

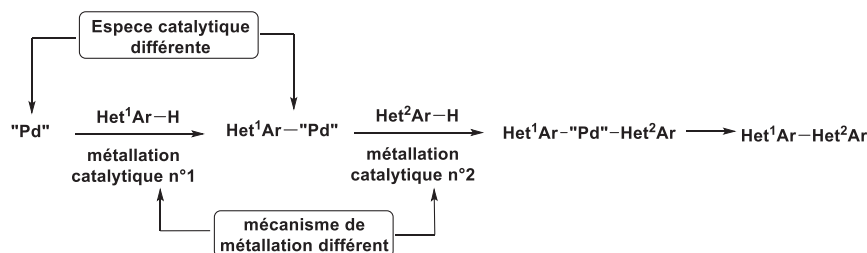


Figure 2 – Stratégie de couplage croisé oxydant

En série hétérocyclique, la première réaction a été développée dans les années 1980 par l'équipe d'Itahara.⁴¹ Toutefois, cette méthodologie a connu un regain d'intérêt récent avec le développement des couplages croisés directs catalytiques de type C–H / C–X et la description des modes de métaallation catalytique. Dans ce contexte, la première étude a été proposée en 2007 par l'équipe de Fagnou en série indolique en présence d'arènes (Schema 21).⁴²

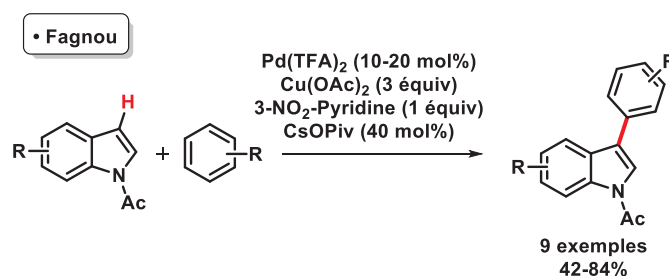


Schéma 21 –Couplage croisé oxydant en série indolique étudié par Fagnou

Suite à ces travaux, plusieurs équipes ont décrit des réactions de couplages oxydants sur différentes séries hétérocycliques π -excédentaires ou π -déficitaires impliquant des partenaires (hétéro)aromatiques. Ces principales avancées sont résumées dans le schéma 22.⁴³

⁴¹ Itahara, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5272.

⁴² Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172.

⁴³ (a) Xi, P.; Yang, F.; Qin, S.; Zhao, D.; Lan, J.; Gao, G.; Hu, C.; You, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1822 ; (b) Wang, Z.; Li, K.; Zhao, D.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5365 ; (c) Gong, X.; Song, G.; Zhang, H.; Li, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1766 ; (d) Yamaguchi, A. D.; Mandal, D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 555 ; (e) Han, W.; Mayer, P.; Ofial, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2178 (f) Dong, J.; Huang, Y.; Qin, X.; Cheng, Y.; Hao, J.; Wan, D.; Li, W.; Liu, X.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6158.

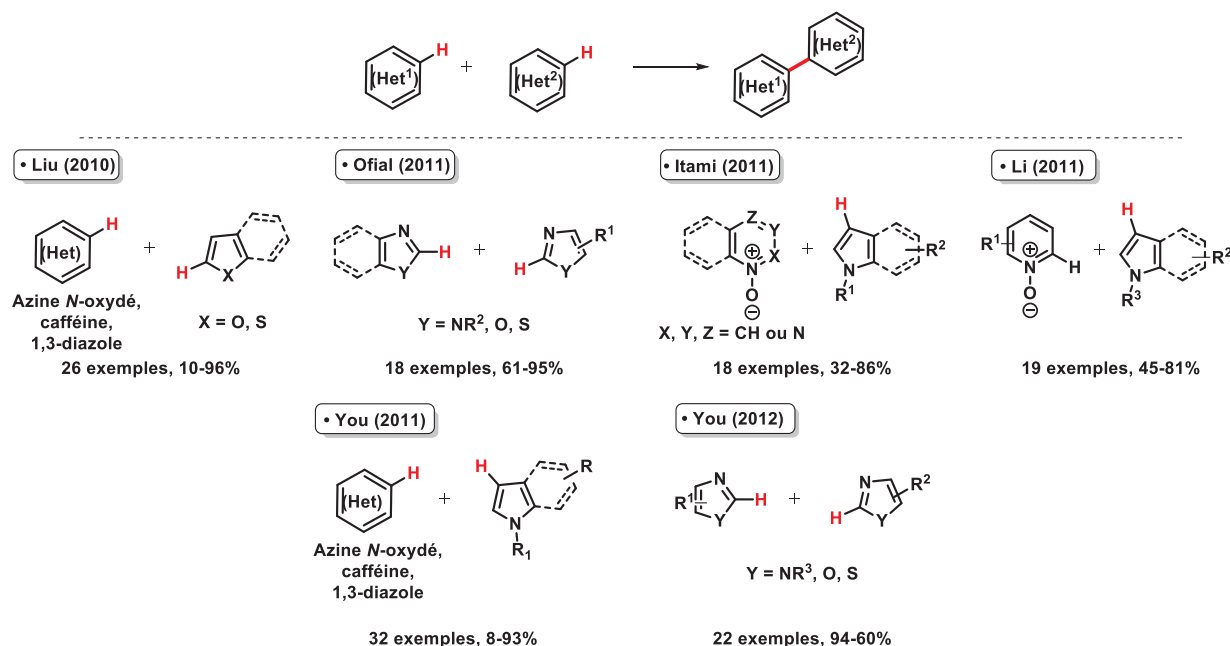


Schéma 22 : Exemples de méthodologies de couplages croisés oxydants pour la formation de systèmes bis-hétéroarylés

III. - Utilisation des acides pour la formation de nouvelles liaisons C–C *via* la réaction de couplage croisé décarboxylant

III.1. - Réaction de couplage croisé décarboxylant avec des partenaires de couplage (*pseudo*)halogénés

III.1.a. - Couplage décarboxylant de carboxy(hétéro)aromatiques

III.1.a.a. - Monocatalyse au cuivre

Le concept de décarboxymétallation fut amené pour la première fois par Pesci⁴⁴ en 1901, mais les premiers travaux exploitant ce mode de métallation ont été menés par Nilsson⁴⁵ en 1966.

Bien que le mécanisme ne soit pas encore totalement admis, l'hypothèse actuellement la plus retenue repose sur une première étape de décarboxylation, basée sur les observations initialement proposées par Shepard, suivie d'une réaction de l'organocuivre formé avec le dérivé iodé. Le mécanisme de cette étape est sujette à controverse et plusieurs hypothèses ont été à ce jour émises : (1) l'intervention d'un intermédiaire radicalaire, (2) une réaction de métathèse (3) ou encore la formation d'un complexe de cuivre (III). Cette dernière hypothèse émise sur la base des travaux de Cohen est actuellement la plus plausible (Schéma 23).

⁴⁴Pesci, L. *Atti Accad. Naz. Lincei* **1901**, 10, 362.

⁴⁵Nilsson, M. *Acta. Chem. Scand.* **1966**, 20, 423.

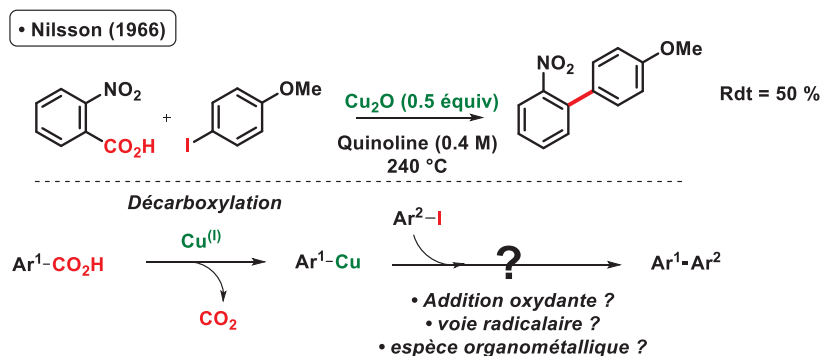


Schéma 23 – Exemple et mécanisme hypothétique de la réaction de couplage croisé décarboxylant

En effet, des calculs sur la réaction de couplage croisé décarboxylant monocatalysée par le cuivre sur des dérivés polyfluorés, avec des partenaires iodés ont été réalisés par Liu.⁴⁰ Ces derniers valident la formation du complexe de cuivre (III), et démontrent également que le processus catalytique inversé et moins favorable (Schéma 24).

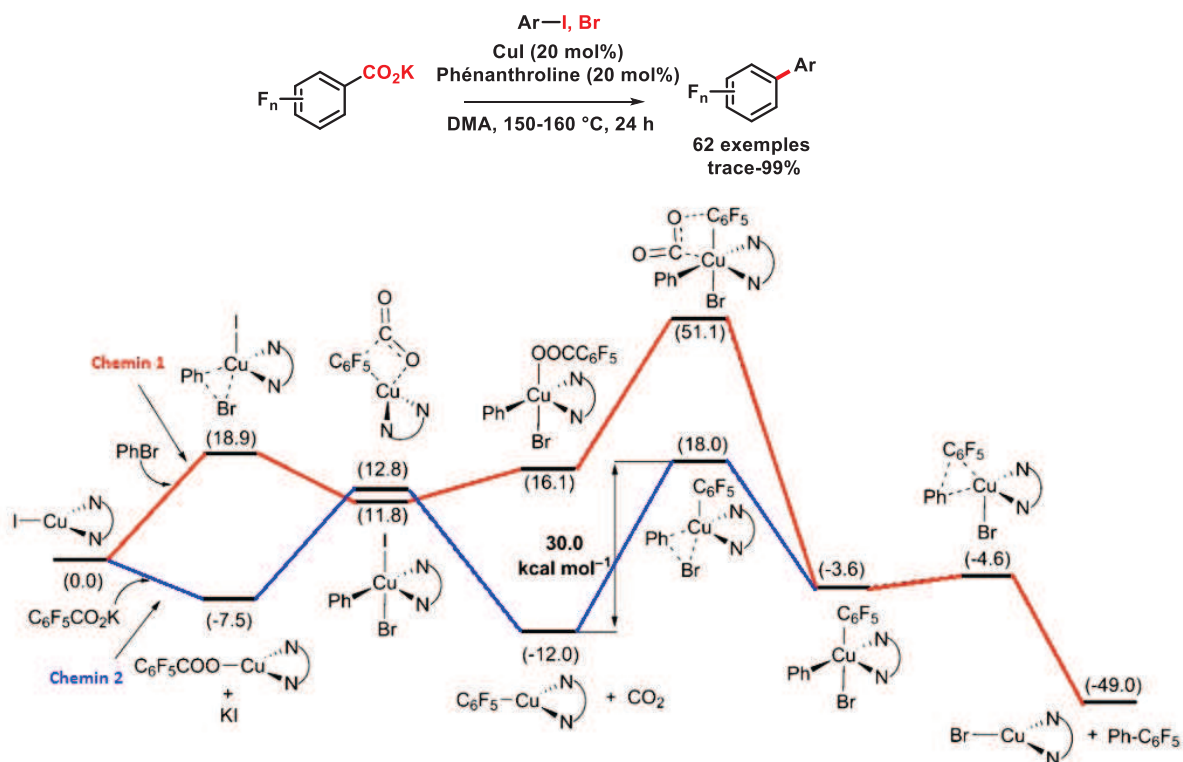


Schéma 24 – Couplage croisé décarboxylant monocatalysé au cuivre en série arène polyfluoré et calculs DFT

III.1.a.β. - Catalyse coopérative palladium / cuivre

Le couplage croisé décarboxylant des carboxyarènes avec des dérivés halogénés a connu un essor très important au cours de cette dernière décennie. Pionnière dans ce domaine de recherche, l'équipe de Gooßen a proposé d'associer au processus de décarboxylation-metallation assisté par le

cuivre ou l'argent, un cycle de catalyse concomitant d'activation par le palladium du dérivé halogéné. Le produit de couplage est donc obtenu *via* une séquence de transmétallation de l'intermédiaire cuivré suivie d'une réaction d'élimination réductrice (Schéma 25).

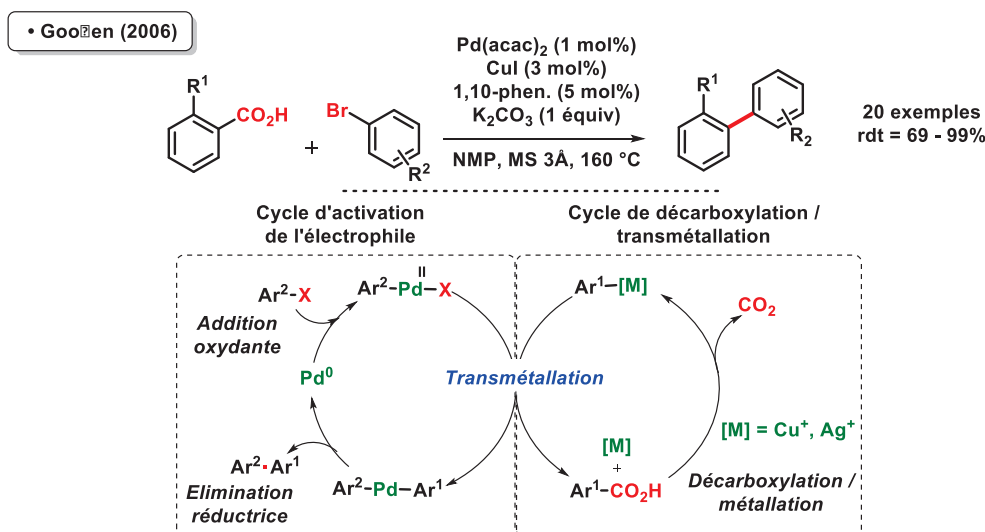


Schéma 25 – Couplage croisé décarboxylant par catalyse coopérative palladium / cuivre

Le principal avantage de cette méthodologie est la grande flexibilité de l'étape d'addition oxydante réalisée par le palladium sur une grande variété de dérivés halogénés. Ainsi cette catalyse a permis le couplage de carboxy(hétéro)arènes, avec divers partenaires de couplage (*pseudo*)halogénés (Schéma 26).^{17,46}

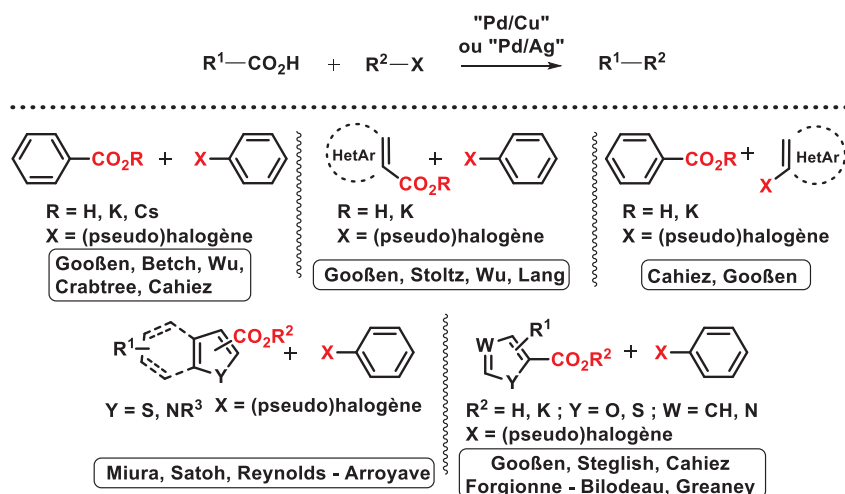


Schéma 26 – Couplage croisé décarboxylant avec différents séries (hétéro)aromatiques

Toutefois, à ce jour, en série hétérocyclique, les efforts ont essentiellement porté sur le couplage décarboxylant des hétérocycles π -excédentaires et en particulier les 1,3-diazoles. Les études de couplage décarboxylant des carboxyazines sont très récentes. Un premier exemple de couplage du

⁴⁶ (a) Gooßen, L. J.; Gooßen, K. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 121 ; (b) Cornella, J.; Larrosa, I. *Synthesis*, **2012**, *44*, 653

nicotinate de potassium a été proposé par Gooßen au cours d'une étude exhaustive de couplages décarboxylants de carboxyarènes.⁴⁷ Récemment, l'équipe de Chennamaneni s'est inspirée de cette méthodologie pour l'arylation des positions 3 et 4 de la pyridine.⁴⁸ Concernant l'arylation en position 2, Wu⁴⁹ et Stoltz⁵⁰ ont proposé, au cours de ce travail de thèse, les deux premières méthodologies de couplage décarboxylant des acides picoliniques et picolinate de potassium non substitués (Schéma 27). Par ailleurs, une autre méthodologie de couplage croisé décarboxylant suivie d'arylation de liaison C–H de l'acide picolinique a été décrite dernièrement par l'équipe de Fu et Chen.⁵¹

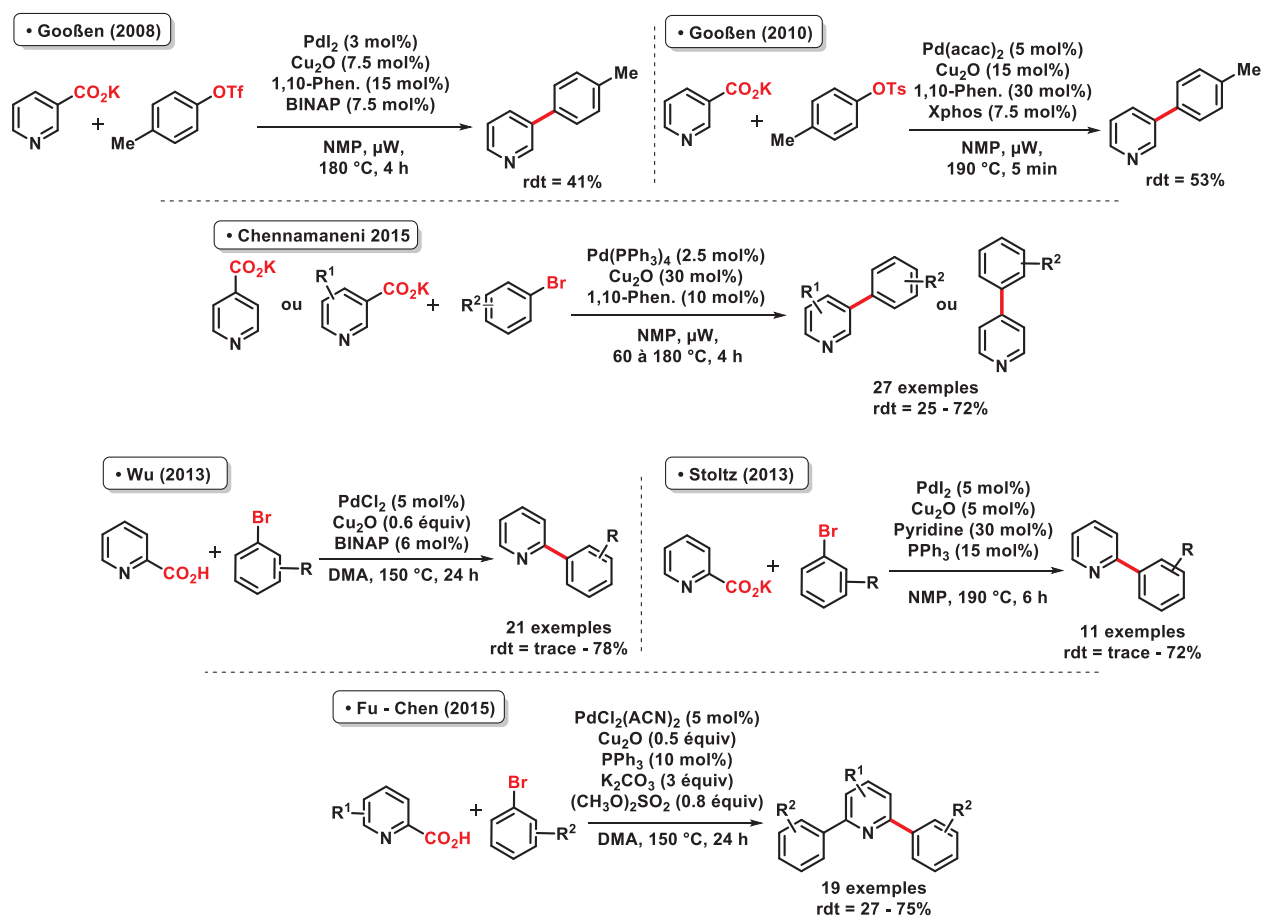


Schéma 27 –Méthodologies de couplage croisé décarboxylant en série hétérocycle π -déficiente

III.1.b. - Couplage décarboxylant d'acides cinnamiques et d'acides hétéroaryles éthanoïques

Un intérêt contemporain porte sur le couplage d'acides cinnamiques et de cinnamates comme nouveaux partenaires de couplage pour le développement de nouvelles réactions d'alcénylation. Ainsi,

⁴⁷ (a) Gooßen, L. J.; Rodriguez, N.; Linder, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248 ; (b) Gooßen, L. J.; Rodriguez, N.; Lange, P. P.; Linder, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111.

⁴⁸ Chennamaneni, L. R.; William, A. D.; Johannes, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1293.

⁴⁹ Li, X.; Zou, D.; Leng, F.; Sun, C.; Li, J.; Wu, Ya.; Wu Yu. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 312.

⁵⁰ Haley, C.; Gilmore, C.; Stoltz, B. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 5732.

⁵¹ Ma, Z.; Liu, H.; Zhang, C.; Zheng, C.; Zheng, X.; Yuan, M.; Fu, H.; Li, R.; Chen, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1143.

Wu⁵² a proposé le premier exemple de couplage des acides cinnamiques par catalyse coopérative palladium / argent avec des iodoarènes pour la formation d'alcènes bis-arylés (Schéma 28, équ. 1). Plus récemment, Cahiez⁵³ a proposé une nouvelle méthodologie pour l'obtention d'alcènes tri-substitués en présence d'une bis-catalyse Pd(0) / Cu(I) (Schéma 28, équ. 2).

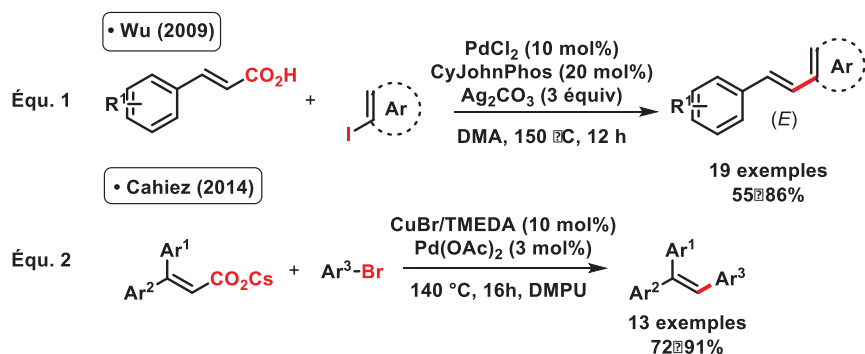


Schéma 28 – Couplages croisés d'acides cinnamiques

Concernant les acides hétéroaryles éthanoïques, Liu⁵⁴ a développé la première arylation en position benzylique d'hétérocycles portant une fonction carboxyméthyle à l'aide d'halogénures d'aryles. De façon intéressante, les calculs DFT montrent que dans ce cas, le processus de métallation – décarboxylation peut être réalisé au palladium sans assistance du cuivre ou de l'argent (Schéma 29).

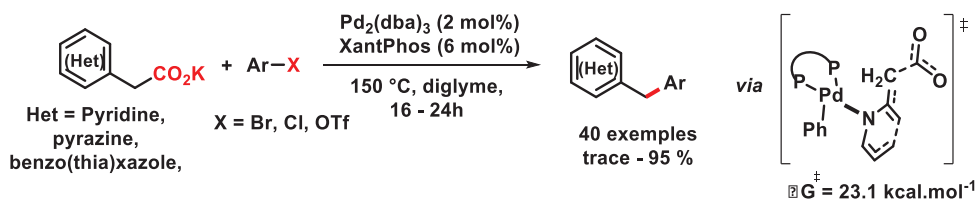


Schéma 29 –Couplage croisé décarboxylant en position benzylique d'acides hétéroaromatiques éthanoïques

III.1.c. - Réaction de couplage croisé décarboxylant de carboxy(hétéro)aryles avec des partenaires de couplage non préfonctionnalisés de type C–CO₂H / C–H

La première réaction de couplage inter- et intramoléculaire de type C–CO₂H / C–H a été proposée par Crabtree⁵⁵ en 2008 (Schéma 30). Les conditions drastiques nécessaires pour provoquer la palladation-décarboxylation conduisent à une forte production du sous-produit de protodécarboxylation.

⁵² Wang, Z.; Ding, Q.; He, X.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 863.

⁵³ Cahiez, G.; Moyeux, A.; Moizat, M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8982.

⁵⁴ Shang, R.; Yang, Z.-W.; Wang, Y.; Zhang, S.-L.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14391.

⁵⁵ Voutchkova, A.; Coplin, A.; Leadbeater, N. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2008**, 6312.

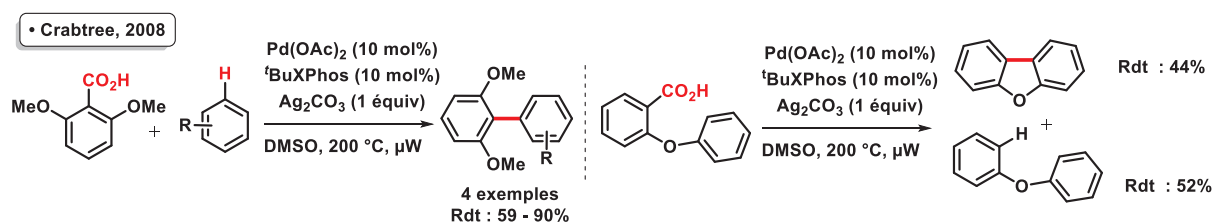


Schéma 30 : Couplage croisé décarboxylant – déshydrogérant inter- et intramoléculaire

L'année suivante, l'équipe de Glorius⁵⁶ a utilisé cette méthodologie pour la fermeture de systèmes diarylether *ortho*-carboxylés. Les nouvelles conditions mises au point permettent de limiter la quantité de produit issue du processus de protodécarboxylation (Schéma 31).

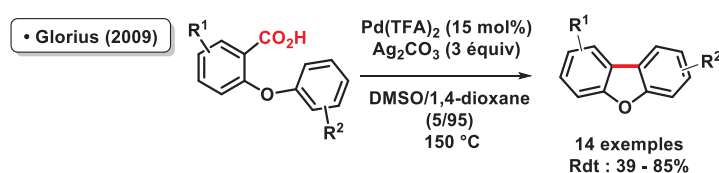


Schéma 31 – Méthodologie de couplage croisé décarboxylant – déshydrogérant intramoléculaire

Les premiers travaux de couplage décarboxylant des hétérocycles non fonctionnalisés avec des acides benzoïques ont été décrits sur la série indolique et azolique par les équipes de Su,⁵⁷ Larrosa⁵⁸ et Tan.⁵⁹ Dans ce cas, la palladation de l'hétérocycle a lieu de façon parallèle au processus de décarboxylation – métallation de l'acide benzoïque assistée par l'argent. Une étape de transmétallation suivie d'une étape d'élimination réductrice conduit finalement au produit de couplage (Schéma 32).

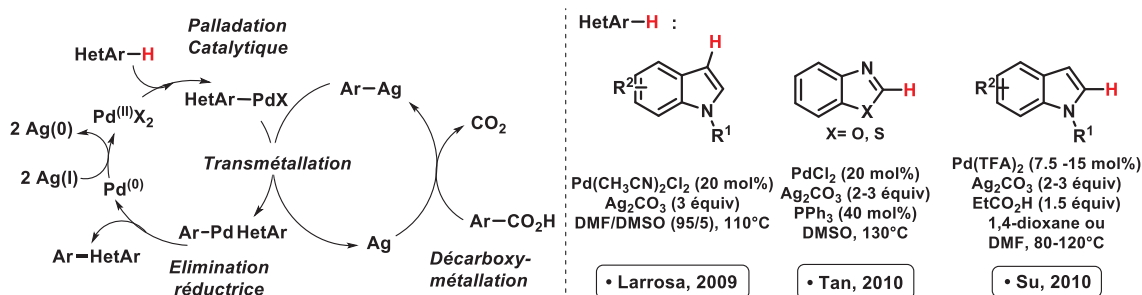


Schéma 32 – Mécanisme et différentes séries hétérocycliques impliquées dans la réaction de couplage croisé décarboxylant – déshydrogérant

Le premier couplage décarboxylant d'hétéroaromatiques carboxylés a été proposé par l'équipe de Greaney⁶⁰ en série 4-carboxyoxazole et -thiazole, avec des oxa(thia)zoles non préfonctionnalisés.

⁵⁶ Wang, C.; Piel, I.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194.

⁵⁷ Zhou, J.; Hu, P.; Zhang, M.; Huang, S.; Wang, M.; Su, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5876.

⁵⁸ Cornella, J.; Lu, P.; Larrosa, I. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506.

⁵⁹ Xie, K.; Yang, Z.; Zhou, X.; Li, X.; Wang, S.; Tan, Z.; An, X.; Guo, C.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1564.

⁶⁰ Zhang, F.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2768.

Cette méthodologie permet l'accès rapide et inédit aux dérivés bis- et trioxazoliques présents dans de nombreux produits naturels (Schéma 33).

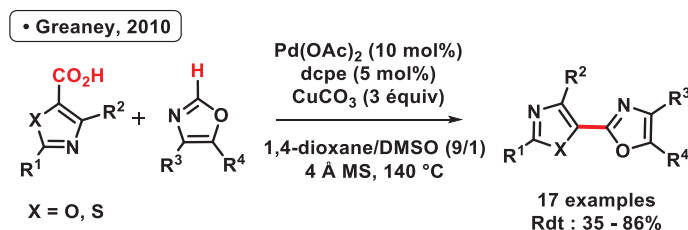


Schéma 33 : Couplage décarboxylant de type C-CO₂H / C-H des 1,3-azoles

Pour conclure, Su⁶¹ a développé les premiers couplages bis-aryliques décarboxylants et deshydrogénants de type C-CO₂H / C-H des aromatiques polyfluorés avec des acides benzoïques ou 2-carboxyindoles (Schéma 34).

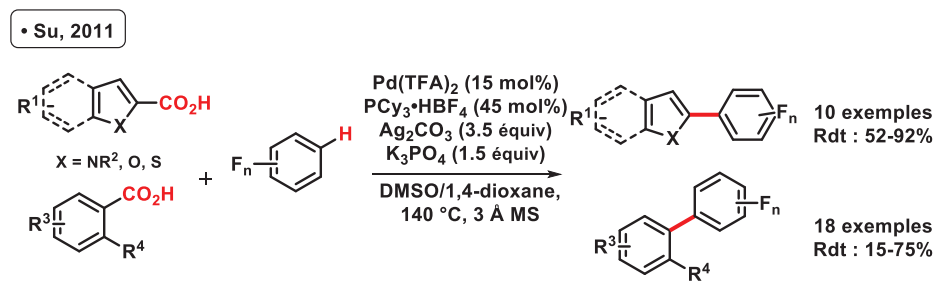


Schéma 34 – Couplage croisé décarboxylant deshydrogénant en présence de polyfluoroarène

IV. - Projet de thèse

Le projet de thèse s'inscrit dans le contexte de développement de nouvelles méthodologies de fonctionnalisation directe d'hétérocycles impliquant des liaisons C-CO₂H et C-H, et plus particulièrement d'évaluation de partenaires de couplage carboxylés inédits pour la création d'unités bis-aryliques et la diversification de la fonctionnalisation dans ce domaine d'étude.

Dans le contexte bibliographique cité précédemment d'utilisation des acides cinnamiques comme nouveaux partenaires de couplage pour les réactions d'alcénylation d'hétérocycles, (voir paragraphe III.1.b., page 26), le laboratoire a proposé une première méthodologie : la fluoroalcénylation directe des 1,3-diazoles⁶² par couplage décarboxylant-deshydrogénant avec des acides α -fluoro cinnamiques. (Schéma 35).

⁶¹ Zhao, H.; Wei, Y.; Xu, J.; Kan, J.; Su, W.; Hong, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 882.

⁶² Rousée, K.; Schneider, C.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X.; Levacher, V.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 15000.

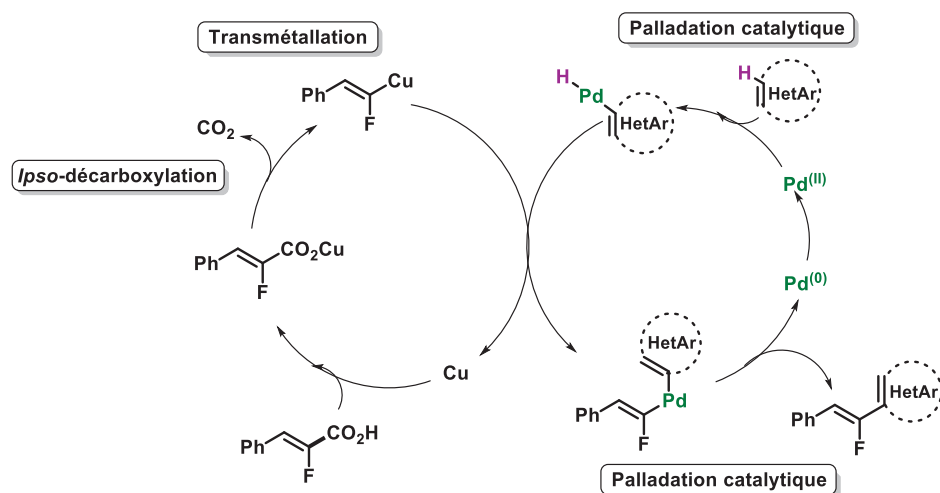
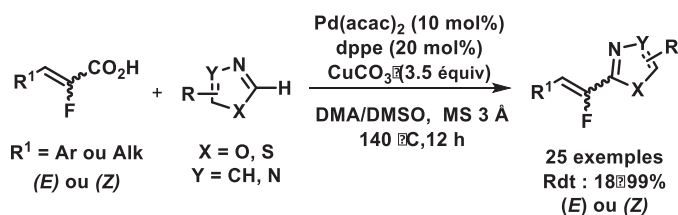


Schéma 35 – Couplage croisé décarboxylant – deshydrogénant développé au laboratoire en série acide α -fluoro cinnamique

Le travail de thèse s'inscrit dans la poursuite des efforts de développement méthodologique. Il a porté en particulier sur l'évaluation de deux partenaires de couplage carboxylés inédits, les acides picoliniques *N*-oxydés et les acides cinnamiques α -méthoxylés avec deux objectifs majeurs :

- d'une part, innover dans la réaction d'arylation directe de la position 2 des azines pour la création d'unités bis-hétéro-aziniques, présentes dans de nombreux produits naturels et d'intérêt pharmacologique.
- D'autre part, diversifier la substitution dans le domaine de la fonctionnalisation directe de la liaison C–H des hétérocycles.

Le premier chapitre a donc porté sur l'étude de la première réaction de couplage décarboxylant des acides picoliniques *N*-oxydés avec des halogénoarènes (de type C–CO₂H / C–X), en catalyse coopérative palladium / cuivre ou palladium / argent, actuellement la plus employée. En utilisant le modèle de catalyse de référence décrit par Gooßen, le mécanisme considéré implique deux cycles catalytiques, (1) le premier opère l'activation de l'électrophile par le palladium, et le second (2) consiste en la génération d'un intermédiaire azinyl-métal. Une étape de transmétallation suivie d'une élimination réductrice conduit à la formation du produit bis-arylique désiré (Schéma 36). Les

conditions opératoires devront donc permettre la bonne concomitance des cycles pour limiter la réaction parasite de protodécarboxylation.

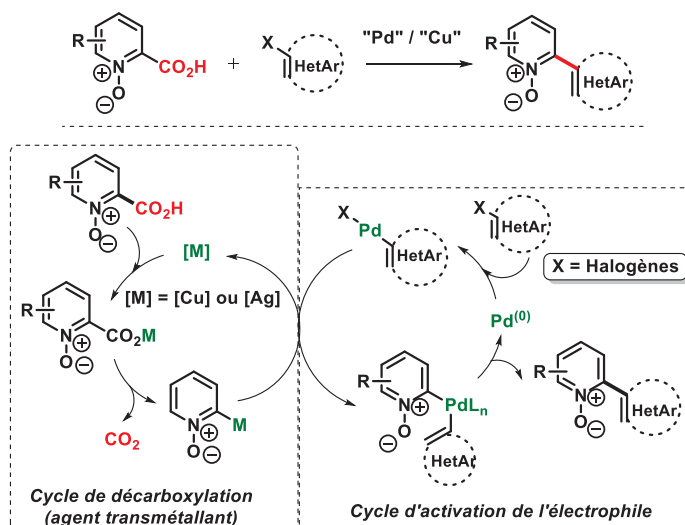


Schéma 36 - Catalyse bis-métallique envisagée dans la réaction de couplage direct décarboxylant des 2-carboxyazines *N*-oxydées avec des halogénoarènes

Il est important de noter que la méthodologie compétitive d'arylation directe de la liaison C–H des azines *N*-oxydées¹⁵ présente deux spécificités majeures (Schéma 37) :

- D'une part, les réactions d'hétéroarylations sont très peu efficaces.
- D'autre part, en série pyridinique, la réaction est sélective en position α des groupements électroattracteurs et -donneurs pour les pyridines *N*-oxydées substituées en position 5.

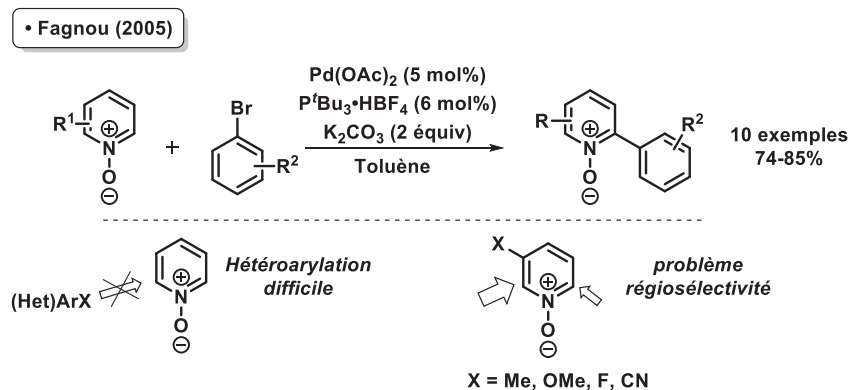


Schéma 37 : Arylation directe de la liaison C–H de pyridines *N*-oxydées

Dans ce contexte, le couplage décarboxylant opérant sous catalyse coopérative représente une méthodologie complémentaire ou alternative à l'arylation directe de la liaison C–H. En effet, cette méthodologie propose une meilleure efficacité pour l'arylation et l'hétéroarylation, et permet l'obtention de régioisomères non accessibles par arylation directe de la liaison C–H (Schéma 37).

Dans un second temps, il a été envisagé de substituer le partenaire halogéné par un hétérocycle non préfonctionnalisé, et ainsi développer un nouveau couplage de type C–CO₂H / C–H avec des composés 1,3-azoliques. Pour cela, le challenge synthétique a porté sur le remplacement de l'étape d'addition oxydante par une étape de palladation de l'hétérocycle (Schéma 38).

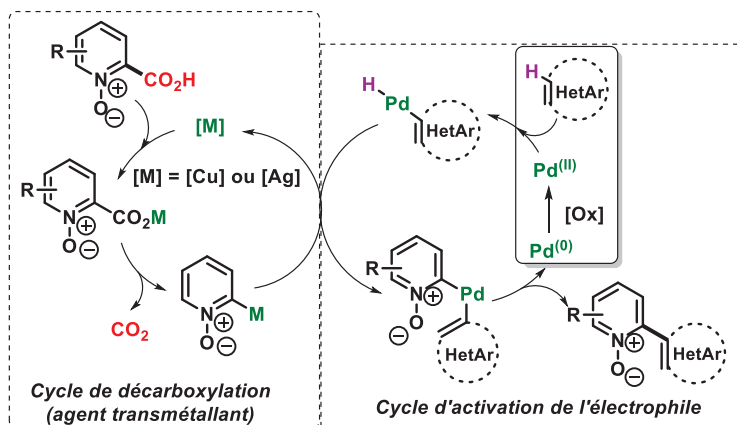


Schéma 38 : Etude du couplage direct décarboxylant en série carboxyazine *N*-oxydée avec des hétérocycles non préfonctionnalisés

Le second chapitre a été consacré au développement des couplages décarboxylants de type C–CO₂H / C–H des acides cinnamiques α -méthoxylés en utilisant une catalyse coopérative palladium / cuivre, introduite par Greaney en série oxazolique.⁶⁰ Ce projet s'inscrit dans la continuité des travaux préliminaires réalisés en série *gem*-fluoroacrylique qui ont apporté une première preuve de concept de robustesse de l'étape clé de décarboxylation – métallation d'acides cinnamiques en présence d'une fonction électro-attractrice en position géminal (Schéma 39).

Ce développement méthodologique comporte trois niveaux d'innovation :

- D'une part, il permet pour la première fois l'hétéroarylation directe de la liaison C–H d'éther d'énol.
- D'autre part, il pose les bases d'une nouvelle stratégie pour la diversification de la substitution en fonctionnalisation directe de la liaison C–H, reposant sur l'introduction de fonctions à haute valeur ajoutée en teneur d'aménagement fonctionnel. En l'occurrence, cette méthodologie donne accès pour la première fois à l'introduction directe de fonctions cétone α , β -énolisable en opérant simplement une réaction de déprotection de l'éther d'énol. Par ailleurs, le groupement éther d'énol peut être engagé dans des réactions de couplage croisé catalysé par le nickel et conduire aux alcènes *gem*-disubstitués. Ainsi, cette méthodologie apporte une alternative à l'utilisation d'alcènes *gem*-dihalogénés dans les réactions de couplage direct des liaisons C–H des hétérocycles qui conduisent généralement aux dérivés

alcyniques non attendus, à cause de l'élimination spontanée en milieu basique du second atome d'hydrogène.⁶³

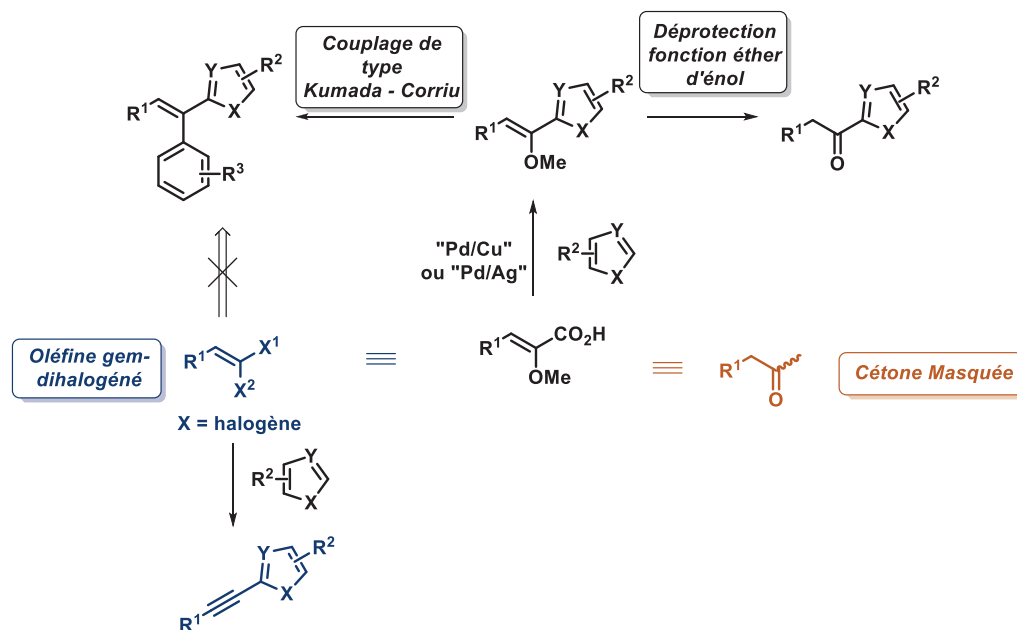


Schéma 39 - Catalyse bis-métallique envisagée dans la réaction de couplage direct décarboxylant en série acide α -méthoxycinnamique sur la série azolique

⁶³Jouvin, K.; Coste, A.; Bayle, A.; Legrand, F.; Karthikeyan, G.; Tadiparthi, K.; Evano, G. *Organometallics* **2012**, 31, 7933.

Chapitre 1

Chapitre 1 : Etude de la réaction de couplage croisé de carboxyazines N-oxydées avec des halogénures d'aryles catalysée par le palladium et assistée par le cuivre ou l'argent

I. - Introduction

I.1. - Etat de l'art des réactions d'arylation pallado-catalysées des azines

Les azines représentent une classe d'hétérocycles très importante en chimie organique. Ces briques moléculaires de fort intérêt sont présentes dans de nombreux domaines de la chimie avec des applications variées (schéma 40).⁶⁴

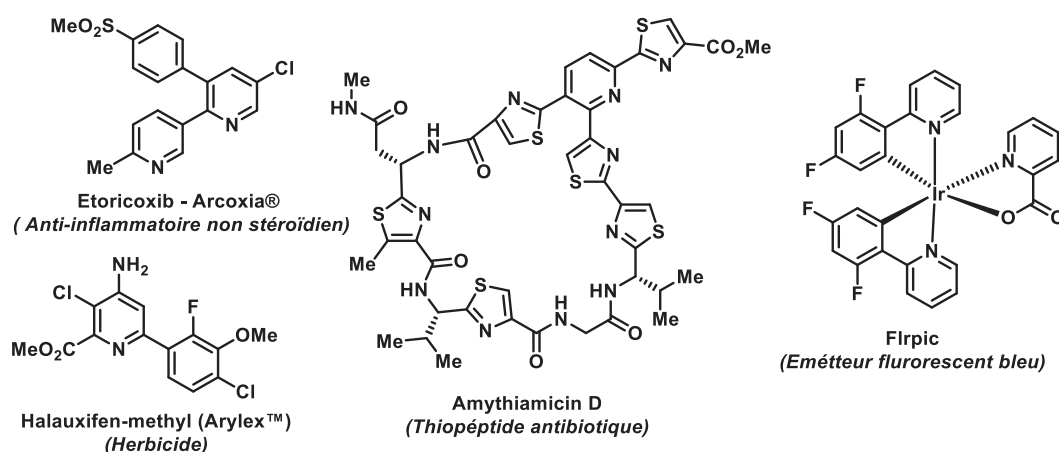


Schéma 40 : Représentation de différents composés d'intérêt ayant un cycle azinique

Leur préparation peut être envisagée selon deux grandes stratégies de synthèse. Une première stratégie consiste en la construction de l'hétérocycle *via* l'emploi de différentes réactions telles que la synthèse de Hantzsch,⁶⁵ la réaction de Bohlmann – Rahtz⁶⁶ ou des réactions de cycloaddition⁶⁷ (Schéma 41, Chemin A). La seconde stratégie consiste quant à elle sur la fonctionnalisation du noyau pyridine (Schéma 41, Chemin B). Dans ce contexte, la chimie organométallique est actuellement le plus grand pourvoyeur de méthodes de fonctionnalisation des hétérocycles.^{1c}

⁶⁴ (a) Lewis, A. M.; Ough, M.; Hinkhouse, M. M.; Tsao, M.-S.; Oberley, L. W.; Cullen, J. J. *Mol. Carcinogenesis* **2005**, *43*, 215 ; (b) Ken, W. R.; Soti, R.; Rittschof, D. *Biomol. Eng.* **2003**, *20*, 355 ; (c) Friesen, R. W.; Brideau, C.; Chan, C. C.; Charleson, S.; Deschênes, D.; Dubé, D.; Ethier, D.; Fortin, R.; Gauthier, J. Y.; Girard, Y.; Gordon, R.; Greig, G. M.; Riendeau, D.; Savoie, C.; Wang, Z.; Wong, E.; Visco, D.; Xu, L. J.; Young, R. N. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2777 ; (d) Quirk, J.; Thornton, M.; Kirkpatrick, P. *Nature*, **2003**, *2*, 769 ; (e) Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. *Nature*, **2002**, *1*, 493.

⁶⁵ Bossart, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 762.

⁶⁶ Bagley, M. C.; Glover, C.; Merritt, E. A. *Synlett* **2007**, 2459.

⁶⁷ Naito, T.; Yoshikawa, T.; Ishikawa, F.; Isoda, S.; Omura, Y.; Takamura, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 869.

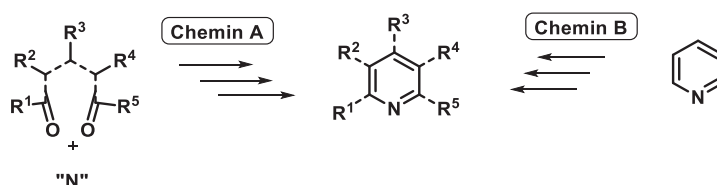


Schéma 41 : Stratégie pour la synthèse de composés aziniques fonctionnalisés

En particulier les techniques de couplages croisés catalysés par les métaux de transitions ont révolutionné ce domaine de recherche. Toutefois, l'emploi de cette méthodologie pour la fonctionnalisation des hétérocycles π -déficitaires reste un défi de taille, en raison de la difficulté de génération des intermédiaires azinylmétaux concurrencée par les réactions d'addition nucléophile. De plus, les intermédiaires métallés présents peuvent être instables, et leur nucléophilie modérée explique leur faible réactivité lors de l'étape de transmétallation.⁶⁸ Ils sont également prompts à dimériser⁶⁹ ou à être protonnés.⁷⁰

Malgré ces difficultés, des avancées importantes ont été réalisées pour le développement de réactions de couplages croisés sur le motif pyridine, notamment sur les positions 3 et 4,⁷¹ principalement obtenues par des réactions de déprotonation *ortho*-dirigées à l'aide de bases fortes. Des efforts particuliers ont été effectués pour la fonctionnalisation de la position 2 du noyau pyridine par couplage croisé, notamment pour la génération de systèmes 2-arylpypyridines présents dans de nombreux produits naturels. Toutefois, face au défi que représente la génération sélective des 2-pyridylmétaux et leur problème d'instabilité, le développement des couplages catalytiques pallado-catalysés est actuellement envisagé. En premier lieu, plusieurs méthodologies de couplage de la liaison C–H sélectives de la position 2 de la pyridine ont été proposées, nous allons les exposer par la suite. Plus récemment, le couplage direct catalytique des 2-carboxypyridines a été investigué, et notamment par notre laboratoire dans le cadre de ce travail de thèse.

1.1.a. - Couplage croisé pallado-catalysé des azin-2-yl métaux

La réaction de couplage de Stille des pyridin-2-yl étains a été tout d'abord proposée. Les travaux pionniers de Yamamoto⁷² et Gronowitz⁷³ ont permis une grande diversité de fonctionnalisation en utilisant une gamme variée d'(hétéro)arènes bromés (Schéma 42). Il faut noter que cette réaction a

⁶⁸ Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685.

⁶⁹ Wong, W. S.; Zhang, X. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4087.

⁷⁰ Kuivila, H. G.; Reuwer, J. F.; Mangravite, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2666.

⁷¹ (a) Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1058 ; (b) Nakao, Y.; *Synthesis*, **2011**, 20, 3029.

⁷² Yamamoto, Y.; Azuma, A. Y.; Mitoh, H. *Synthesis*, **1986**, 7, 564.

⁷³ Gronowitz, S.; Björk, P.; Malm, J.; Hörnfeldt, A.-B. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 460, 127.

été catalysée par l'oxyde de cuivre, permettant alors la formation de l'intermédiaire pyridin-2-yl cuivre, plus réactif dans l'étape de transmétallation.

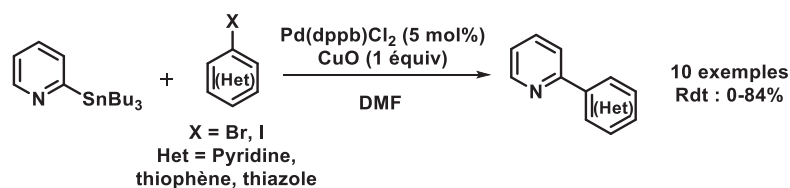


Schéma 42 : Couplage croisé employant des espèces pyrid-2-yl étains

Bien que cette réaction soit robuste, la toxicité de l'étain a conduit au développement de méthodologies alternatives basées sur la génération de pyridin-2-yl métaux moins nocifs. Ainsi la génération de pyridin-2-yl zinc a été envisagée par Fang et Hanan, pour le développement de couplages croisés d'azines bromées et chlorées (Schéma 43).⁷⁴

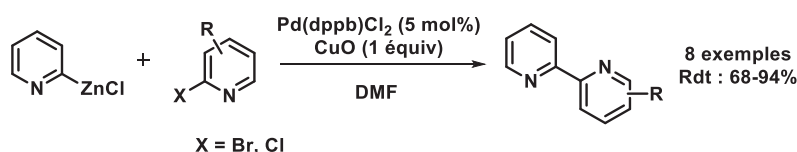


Schéma 43 : Couplage croisé impliquant des espèces pyrid-2-yl zinciques

En revanche, l'utilisation des dérivés boroniques n'a pas connu le même essor que celui des dérivés zinciques ou organo-étains. En effet, les acides pyridin-2-yl boroniques sont fortement instables⁷⁵ et par conséquent difficiles à isoler⁷⁶ ainsi qu'à coupler⁷⁷ car sujets à une réaction compétitive de protodéborylation en milieu basique. Le couplage de l'acide pyridin-2-yl boronique et de l'ester boronate avec des dérivés bromés ou chlorés a été réalisé avec des rendements modestes.

Ainsi, l'équipe de Rault⁷⁸ a décrit la synthèse de plusieurs acides boroniques halogénés, qui ont été engagés dans des réactions de couplages croisés de Suzuki-Miyaura (Schéma 44).

⁷⁴ Fang, Y.-Q.; Hanan, G. S. *Synlett*, **2003**, 6, 852.

⁷⁵ (a) Tyrrell, E.; Brookes, P. *Synthesis* **2003**, 469 ; (b) Fischer, F. C.; Havinga, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, 93, 21.

⁷⁶ (a) Hodgson, P. B.; Salingue, F. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 685. (b) Jones, N. A.; Antoon, J. W.; Bowie, A. L.; Borak, J. B.; Stevens, E. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, 44, 363.

⁷⁷ (a) Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302 ; (b) Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 973.

⁷⁸ (a) Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2885; (b) Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3323; (c) Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4369 ; (d) Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; de Olivera Santos, J. S.; Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 10043.

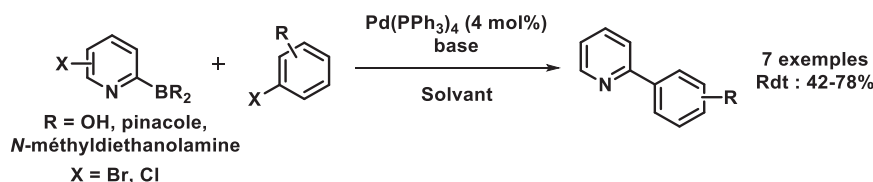


Schéma 44 : Couplage croisé utilisant des dérivés pyridin-2-yl borés pour la réaction de Suzuki-Miyaura

Pour contourner le problème d'instabilité de l'acide pyridin-2-yl boronique, Burke⁷⁹ a mis au point en 2009 une méthodologie basée sur l'utilisation d'ester boronique dérivé du MIDA (N-MethylIminoDiacetic Acid). Cette technique permet le relargage de façon lente *in situ* de l'acide correspondant dans le milieu réactionnel, permettant ainsi d'éviter toute réaction parasite (Schéma 45).

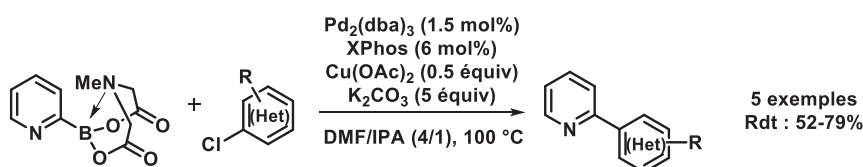


Schéma 45 : Méthodologie de couplage d'esters pyrid-2-yl boroniques dérivés du MIDA

L'utilisation de dérivés pyridin-2-yl silylés a également été proposée par l'équipe de Gros,⁸⁰ pour le couplage croisé d'Hiyama, avec des halogéno(hétéro)arènes, en utilisant le TBAF et le cuivre pour activer l'étape de transméallation, et éviter ainsi la chélation du doublet non-liant au palladium (Schéma 46).

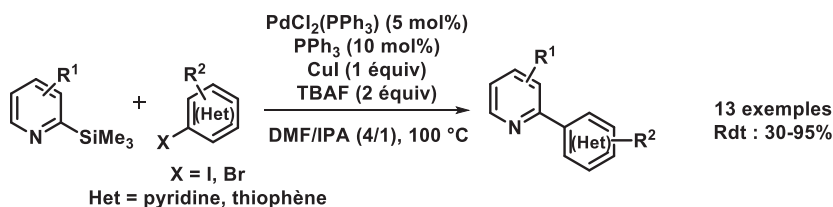


Schéma 46 : Méthodologie de couplage croisé utilisant des espèces pyrid-2-yl silylées

1.1.b. - Fonctionnalisation directe de la liaison C-H palladocatalysée en série pyridinique

1.1.b.a. - Coupure direct de type C-H / C-X

La première méthodologie d'arylation directe palladocatalysée de la liaison C-H de la pyridine a été décrite par Sasson⁸¹ au début des années 2000, en présence de zinc et de chlorobenzène utilisé comme solvant et réactif (Schéma 47).

⁷⁹ Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6961.

⁸⁰ Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 697.

⁸¹ Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Wiener, H.; Sasson, Y. *New. J. Chem.* **2000**, 24, 305.

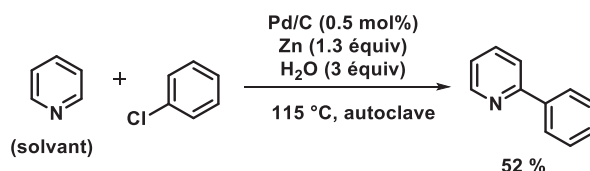


Schéma 47 : Arylation directe de la liaison C–H de la pyridine catalysée par le palladium

Par la suite, d'autres méthodologies d'arylation directe de la pyridine ont été développées avec d'autres catalyseurs comme le rhodium (I) par l'équipe de Ellman et Berman⁸², et l'or par l'équipe de Hua (Schéma 48).⁸³

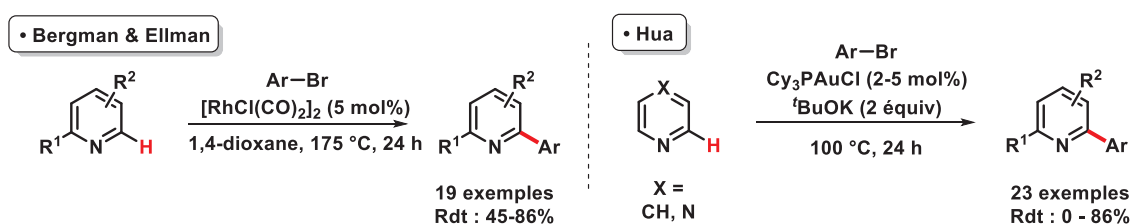
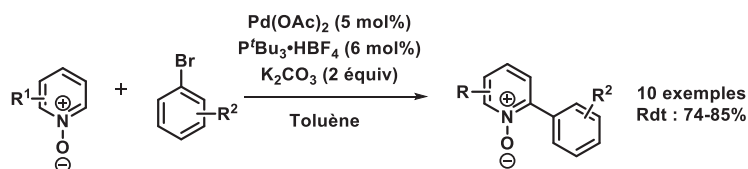


Schéma 48 : Arylations directes de la liaison C–H de la pyridine catalysées par le rhodium (I) et l'or (I)

Concernant la catalyse au palladium, une avancée majeure a été réalisée par l'équipe de Fagnou en 2005,¹⁵ qui a proposé l'arylation directe de la liaison C–H de la pyridine *N*-oxydée (Schéma 49).

Schéma 49 : Arylation directe de la liaison C–H de la pyridine *N*-oxydée catalysée au palladium

Bien qu'énergétiquement favorable, cette méthodologie s'est avérée inefficace pour le couplage des hétérocycles et la réactivité est peu sélective à partir des dérivés substitués en position 3. La sélectivité a été améliorée en ajustant les paramètres stéro-électroniques à l'aide de ligands comme le montre l'exemple présenté dans le schéma 50.

⁸² Berman, A. M.; Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14926.

⁸³ Li, M.; Hua, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1478.

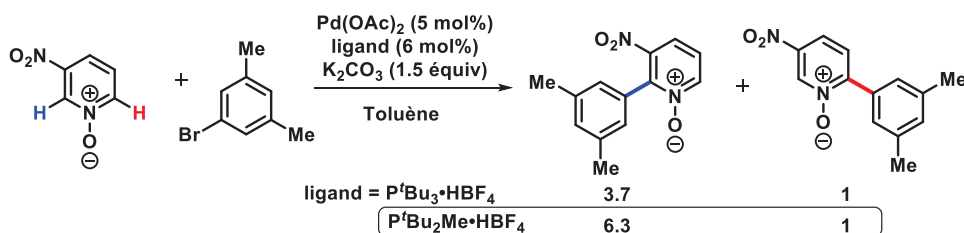


Schéma 50 : Influence de la phosphine sur la régiosélectivité de l'arylation directe en C-2 de la pyridine *N*-oxydée

Sur la base de ces travaux, l'équipe de Charette⁸⁴ a mis au point une méthodologie apparentée de fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'ylures *N*-iminopyridinium. De façon intéressante, il est possible notamment de limiter la double arylation du produit de départ et par conséquent, d'éviter l'utilisation sub-stœchiométrique d'azine. En outre, cette méthodologie présente le fort avantage de permettre l'hétéroarylation et le couplage des dérivés substitués en position 3, sur de la position la moins encombrée (Schéma 51).

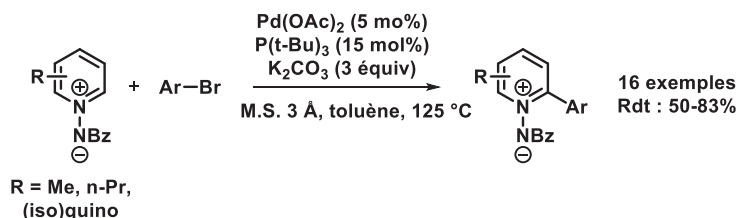


Schéma 51 : Arylation directe de la liaison C-H des ylures de *N*-iminopyridinium

Concernant le mécanisme de la réaction, deux catalyses ont été énoncées. Les équipes de Fagnou et de Gorelsky ont réalisé une étude mécanistique de cette réaction par calculs DFT,⁸⁵ mettant en évidence un processus de métallation – déprotonation concerté (voir introduction générale, partie II.1.a.γ). Dans ce cas, l'oxydation de l'azote permet d'augmenter judicieusement la nucléophilie (*HOMO*) de la position 2, et ainsi favoriser l'insertion du complexe σ -aryle palladié issu de l'étape d'addition oxydante. L'abstraction du proton concertée conduit finalement à la palladation de l'azine *N*-oxydé. Ce second processus est favorisé par la stabilisation de la charge négative induite sur le carbone C-2 de l'état de transition dû à l'effet inductif électroattracteur de l'azote.

Il a été démontré que l'emploi d'une base de type acétate et carbonate est le plus adapté à cette activation notamment pour la formation d'un état de transition à 6 chaînons, sans contrainte stérique. En outre, l'emploi de base carbonatée permet de neutraliser la formation d'acide acétique au cours de la réaction, et générer ainsi l'ion acétate nécessaire pour la réaction (Schéma 52).

⁸⁴ Larivée, A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 52.

⁸⁵ Sun, H.-Y.; Gorelsky, S. I.; Stuart, D. R.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8180.

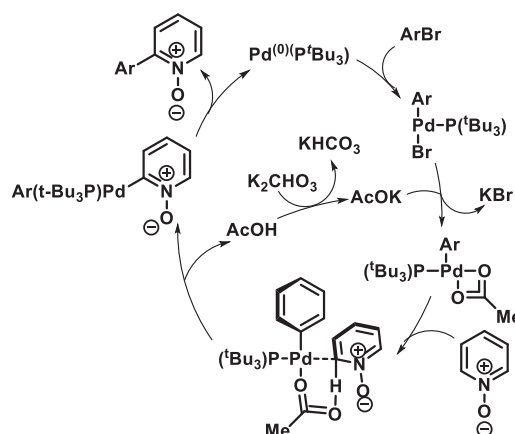


Schéma 52 : Mécanisme d'arylation directe de la liaison C-H basé sur une réaction de métallation - déprotonation concertée

Toujours dans ce contexte catalytique, Tzschucke⁸⁶ a réalisé avec succès l'(hétéro)arylation directe de la liaison C-H de pyridines *N*-oxydées, avec des hétérocycles halogénés. Cependant, la production des dérivés bis-hétéroarylés est très importante et cette méthodologie requiert un large excès de base (Schéma 53).

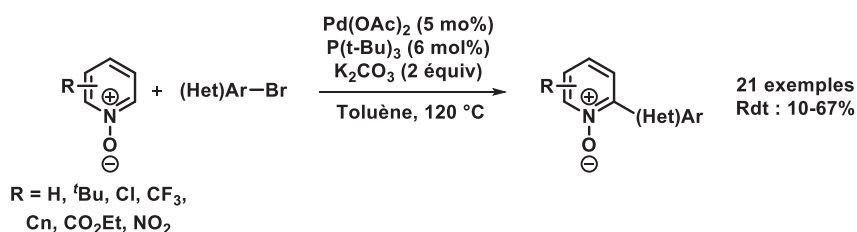


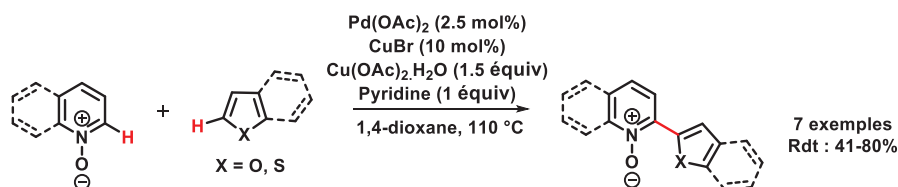
Schéma 53 : Hétéroarylation directe de la liaison C-H de la pyridine *N*-oxydée

1.1.b.β. - Couplage direct oxydant de type C-H / C-H (dit deshydrogénatif) impliquant la quinoléine ou la pyridine *N*-oxydée

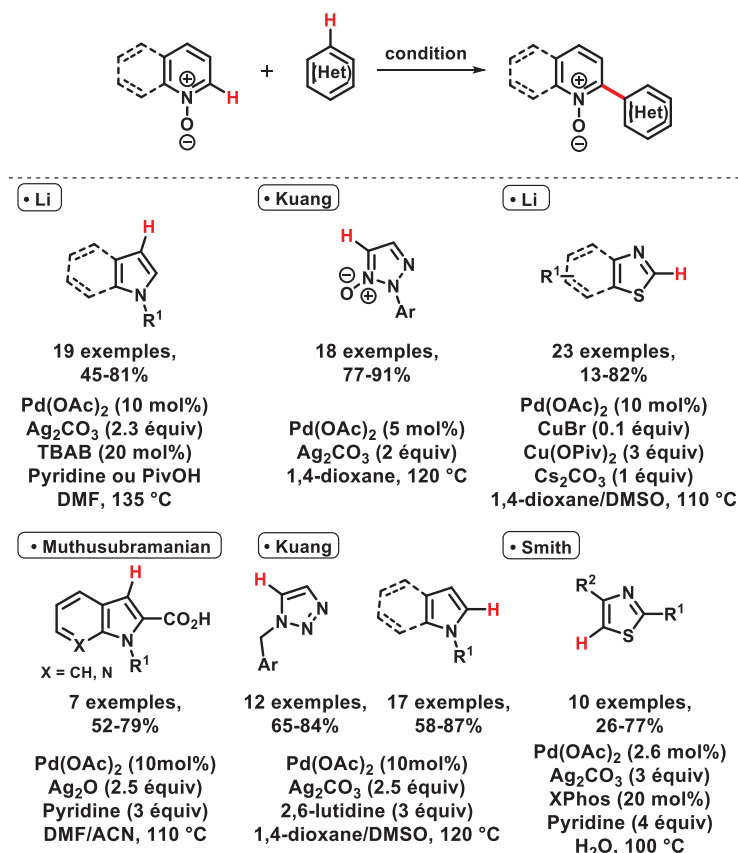
Inspiré des travaux pionniers de Chang⁸⁷ en série benzénique, le premier exemple de couplage direct oxydant d'azines *N*-oxydées a été réalisé par You en 2010.^{43a} Cette méthodologie est envisagée en profitant de la différence des caractères π -électroniques de chacun des partenaires hétéroaromatiques (π -excédentaire benzofurane et π -défécitaire azine *N*-oxydée) permettant ainsi une sélectivité dans les deux étapes de métallation du cycle catalytique (schéma 54).

⁸⁶ (a) Duric, S.; Tzschucke, C. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2310 ; (b) Duric, S.; Sypaseuth, F. D.; Hoof, S.; Svensson, E.; Tzschucke, C. C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17456.

⁸⁷ Cho, S. H.; Hwang, S. J.; Chang, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254.

Schéma 54 : Couplage oxydant pallado-catalysé d'azines *N*-oxydées avec le (benzo)thiophene et le furane

Par la suite, cette méthodologie a été étendue à différents hétérocycles π -excédentaires tels que l'indole^{43c,88}, les oxa(thia)zoles⁸⁹ et les triazoles⁹⁰ comme partenaires de couplage pour la formation d'axes bis-hétérocycliques azine-azole (Schéma 55).

Schéma 55 : Couplages directs oxydatifs en série azinique *N*-oxydée

1.1.b.γ. - Couplage décarboxylant / deshydrogénant C–H / C–CO₂H d'azines *N*-oxydées avec des carboxy hétéroarènes

Sur la base des travaux de Greaney⁶⁰ pour le couplage décarboxylant de type C–CO₂H / C–H en série oxazolique, l'utilisation de carboxyhétéroarènes comme partenaires de couplage pour

⁸⁸ Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Senthil kumaran, R. *Synlett* **2014**, 25, 2064.

⁸⁹ (a) Fu, X.-P.; Xuan, Q.-Q.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J.; Li, C.-J. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4436; (b) Willis, N. J.; Smith, J. M. *RSC Adv.* **2014**, 4, 11059.

⁹⁰ (a) Liu, W.; Li, Y.; Wang, Y.; Kuang, C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4682; (b) Liu, W.; Yu, X.; Li, Y.; Kuang, C. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9291.

l'arylation directe d'azines *N*-oxydées a été envisagée par Muthusubramanian⁹¹ pour la synthèse d'azines hétéroarylées en position 2 utilisant une catalyse coopérative Pd / Ag (Schéma 56).

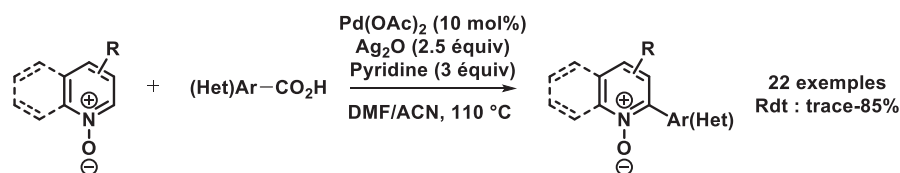


Schéma 56 : Arylation d'azines *N*-oxydées par couplage C-H / C-CO₂H

II. - Etude du couplage croisé décarboxylant de carboxyazines *N*-oxydées

II.1. - Evaluation de la réaction des carboxyazines *N*-oxydées dans le processus de décarboxylation – métallation

Le couplage direct décarboxylant des carboxyhétéroarènes est une alternative actuellement très étudiée aux réactions de couplage croisé des hétéroaryles métaux. Le premier exemple en série carboxyazinique a été décrit par Gooßen en 2008 avec le couplage direct décarboxylant de l'acide nicotinique avec le tosylate de naphthyle. Par la suite, au cours de ce travail de thèse, Wu et Stoltz ont proposé les deux premières méthodologies d'arylation directe d'acide picolinique et picolinate de potassium. Ces travaux ont déjà été décrits dans l'introduction de ce manuscrit (voir page 20).

Après une recherche approfondie du processus de décarboxylation – métallation que nous allons exposer ci-après, le laboratoire s'est tourné en particulier vers l'activation du noyau piridinique par oxydation de l'atome d'azote.

II.1.a. - Etude bibliographique du processus de décarboxylation – métallation

La réaction de décarboxymétallation consiste en l'action d'un métal de transition sur la liaison C-CO₂H qui conduit à l'extrusion de CO₂ et la formation d'une nouvelle liaison C-M (Schéma 57).

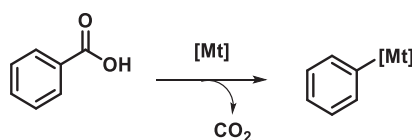


Schéma 57 : Réaction de décarboxylmétallation

Historiquement, on peut distinguer trois périodes d'évolution selon la nature du catalyseur utilisé (Schéma 58), celle au mercure au début du XX^{ème} siècle, puis celle au cuivre à partir des années 1930 et enfin l'ère du développement du couplage croisé décarboxylant à partir des années 1960.

⁹¹ Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Senthil kumaran, R.; Manickam, G. *Asian. J. Org. Chem.* **2014**, 3, 604.

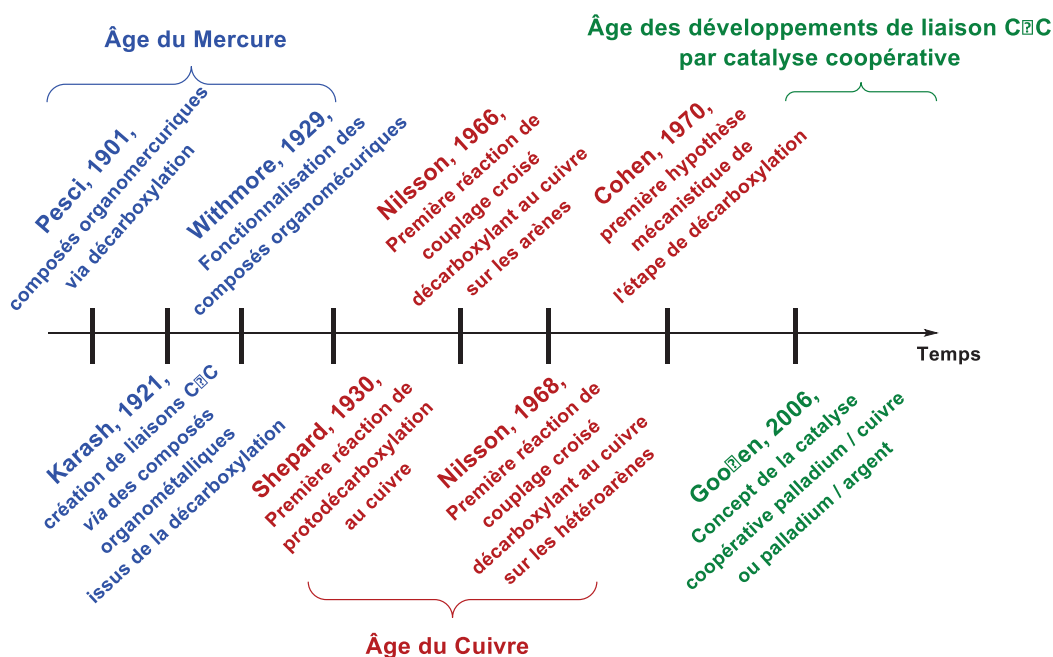


Schéma 58 : Ordre chronologique du développement de la réaction de décarboxymétallation

II.1.b. - Réactions de décarboxymétallation catalysées par le mercure

Les premières réactions de décarboxylation – métallation ont été réalisées à l'aide du mercure au cours du premier quart du XX^{ème} siècle par les équipes de Pesci,⁴⁴ Karash⁹² et Withmore.⁹³ Ces deux derniers ont ensuite exploité cette technique de génération de complexes aryl mercuriques **36** pour la réalisation de décarboxylation – protonation conduisant au composé **37**, et de décarboxylation – bromation du noyau aromatique pour atteindre le composé **38**. L'équipe de Karasch a montré que la décarboxylation du sel mercurique de l'acide 3, 4, 6-trinitrobenzoïque **40** conduit au complexe benzyl mercure instable **41** qui évolue spontanément vers le produit d'homocouplage **42** avec une génération de mercure (0) (Schéma 59).

⁹² Kharasch, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43*, 2238.

⁹³ Whitmore, F. C.; Carnahan, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 856.

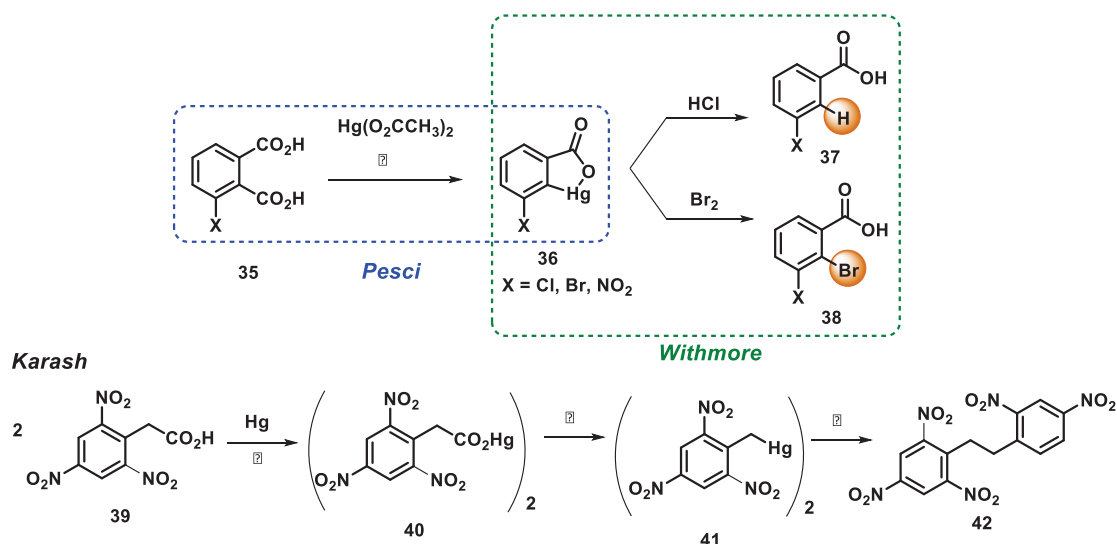


Schéma 59 : Réaction de décarboxylation – mercuration

II.1.c. - Réactions de protodécarboxylation catalysées par le cuivre

II.1.c.a. - Premières hypothèses mécanistiques de décarboxylation – cupration

Les premières approches mécanistiques de la réaction de décarboxymétallation catalysée par le cuivre ont été proposées par l'équipe de Nilsson (Schéma 60).⁹⁴

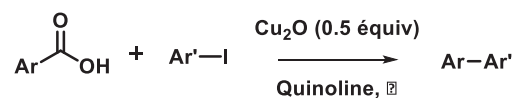


Schéma 60 : Premier couplage croisé décarboxylant d'acides benzoïques avec des halogénures d'aryles

Ce dernier a été le premier à discuter de la formation de la liaison carbone-cuivre par extrusion du CO₂. Celle-ci serait obtenue soit par coupure homolytique (Schéma 61, voie A) *via* la génération d'un radical, ou hétérolytique (Schéma 61, voie B) avec un développement de charge négative sur le carbone ou encore selon un approche concertée (Schéma 61, voie C). Cette dernière est basée sur l'interaction *ipso* du cuivre avec le carbone porteur de la fonction carboxylate. Dans ce cas, ce mécanisme est appelé *ipso* décarboxylation-métallation.

⁹⁴ Chodowska-Palicka, J.; Nilsson, M. *Acta. Chem. Scand.* **1970**, 24, 3353.

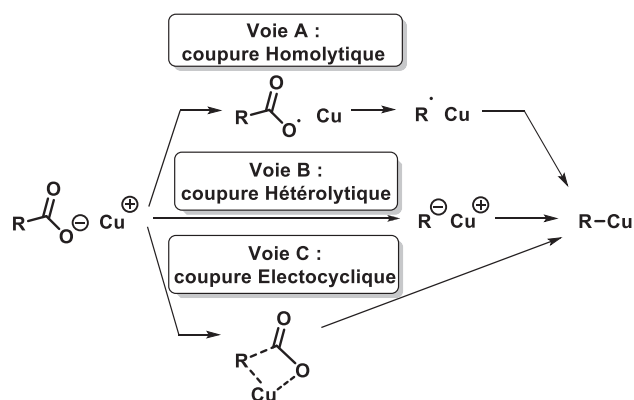


Schéma 61 : Différentes voies mécanistiques hypothétiques décrites par Nilsson pour la formation de l'espèce organocuivrée via une étape de décarboxyméallation

Cette même année, Sheppard⁹⁵ et ses collaborateurs ont mis en évidence la formation de l'espèce organocuivrée, qui a pu être isolée et caractérisée (Schéma 62).

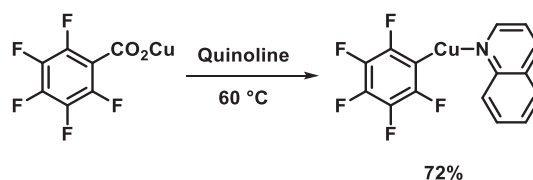


Schéma 62 : Génération et caractérisation d'un intermédiaire polyfluoroarylcuivré obtenu par décarboxylation - cupratation

D'autre part, l'équipe de Cohen⁹⁶, à partir d'une étude complète sur différents acides aromatiques conjugués, a montré que la réaction de décarboxylation – méallation peut être conduite avec du cuivre au degré d'oxydation (I) ou (II). De plus, elle est favorisée par l'utilisation d'agents chélatants tels que la 1,10-phénanthroline ou la 2,2'-bipyridine.

Par ailleurs, de façon intéressante, Cohen⁹⁷ propose un chemin réactionnel d'extrusion du CO₂ basé sur une chélation préalable du cuivre à la double liaison. Cette dernière permet de stabiliser la charge négative développée par coupure de la liaison C-CO₂⁻ et le carbone récupère le cuivre. L'hypothèse de formation d'intermédiaire radicalaire a pu être préalablement écartée à l'aide d'expériences complémentaires. Cette réaction d'extrusion du CO₂ a été exploitée pour l'accès aux dérivés *cis* et *trans* cinnamiques α-phényle par hydrolyse des intermédiaires vinylcuivres (Schéma 63).

⁹⁵ Cairncross, A.; Roland, J. R.; Henderson, R. M.; Sheppard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3187.

⁹⁶ Schambach, R. A.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3189.

⁹⁷ Lewin, A. H.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4531.

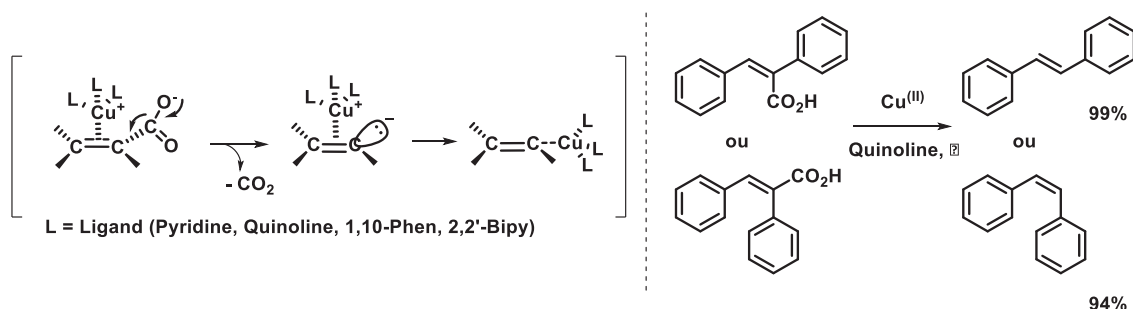


Schéma 63 : Mécanisme de décarboxyméallation des acides acryliques proposé par Cohen

Quelques années plus tard, en s'inspirant d'un des mécanismes proposés pour le couplage d'Ullmann d'un sel de cuivre avec un halogénure d'aryle,⁹⁸ Cohen⁹⁹ propose cette fois la génération d'espèces organométalliques *via* la formation d'un complexe de Cu (III) (Schéma 64).

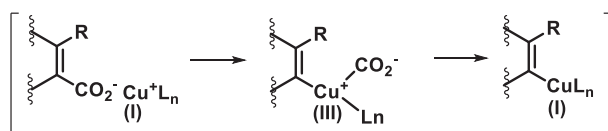


Schéma 64 : Mécanisme de décarboxyméallation proposé par Cohen impliquant un intermédiaire cuivre (III)

II.1.c.β. - Etudes mécanistiques contemporaines par calculs DFT de la réaction de proto-décarboxylation catalysée par le cuivre, l'argent et le palladium

Réaction de protodécarboxylation catalysée au cuivre

Gooßen¹⁰⁰ a entrepris récemment une première étude approfondie de la réaction de décarboxyméallation, à l'aide de calculs DFT sur la base des modèles initialement proposés. En particulier Gooßen retient le modèle *d'ipso*-décarboxylation dont l'état de transition est décrit dans le Schéma 65.

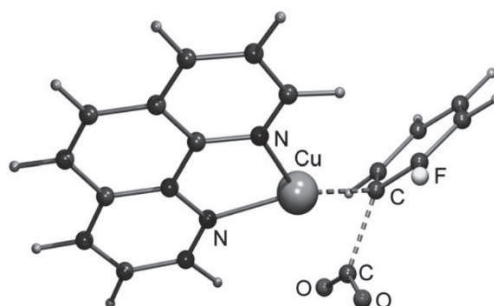


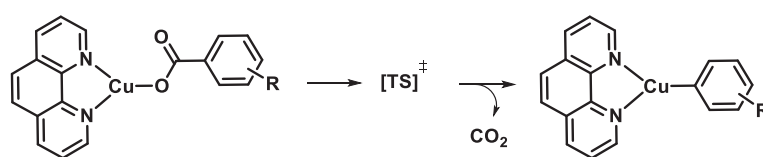
Schéma 65 : Détermination de l'état de transition issu de calcul DFT lors de la décarboxyméallation de l'acide *ortho*-nitrobenzoïque catalysée par le cuivre

⁹⁸ (a) Cohen, T.; Wood, J.; Dietz, A. G. Jr. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3555 ; (b) Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1965**, 19, 95 ; (c) Jukes, A. E. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, 12, 215.

⁹⁹ Cohen, T.; Berninger, R. W.; Wood, J. T. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 837.

¹⁰⁰ Gooßen, L. J.; Thiel, W. R.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Melzer, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2241.

Cette étude a mis en évidence l'effet *ortho*, jusqu'alors observé expérimentalement mais non rationalisé. Il provient du fait que la réaction de protodécarboxylation est possible avec des substituants situés en position *para*, mais l'énergie d'activation est plus faible lorsque les acides sont substitués en position *ortho*. Cet abaissement serait dû principalement à l'effet inducteur attractif, qui peut stabiliser la charge négative développée sur le carbone porteur de la fonction carboxy au cours du processus d'*ipso* décarboxylation – métallation (Tableau 1). Ce phénomène favorise également l'élongation de la liaison C–CO₂⁻. En fait, il apparaît que cette stabilisation est un critère plus déterminant que l'interaction *ipso* du métal avec le carbone qui est favorisée par l'effet donneur mésomère (augmentation de la *HOMO*).



R	ΔH^\ddagger (kcal.mol ⁻¹)	ΔG^\ddagger (kcal.mol ⁻¹)	ΔH_R (kcal.mol ⁻¹)	ΔG_R (kcal.mol ⁻¹)
<i>o</i> -NO ₂	26.78	27.15	9.85	0.75
<i>o</i> -F	30.80	31.42	17.02	6.73
<i>o</i> -OMe	30.60	30.69	19.28	8.47
<i>o</i> -Me	33.99	34.01	25.65	13.65
<i>p</i> -NO ₂	35.70	36.05	23.90	12.09
<i>p</i> -F	35.94	35.85	27.48	15.85
<i>p</i> -OMe	35.87	35.94	28.76	17.49
<i>p</i> -Me	36.58	34.01	28.81	13.65
H	36.08	36.12	27.99	16.42

Tableau 1 : Enthalpie libre et énergie d'activation de l'étape de décarboxymétallation catalysée au cuivre en fonction de la nature des substituants sur l'acide benzoïque

D'autres paramètres favorisent l'*ipso*-décarboxylation tels qu'une faible coordination du contre ion du cuivre, et la paire solvant / quinoléine, est beaucoup plus efficace que l'un ou l'autre employé seul.

Plus récemment, Lin¹⁰¹ et ses collaborateurs ont également apporté une observation complémentaire aux conclusions de Gooßen. Ainsi, l'*ortho*-substitution favoriserait la coupure de la liaison C–CO₂H par décompression stérique. Par ailleurs, dans le cas du substituant nitro en position *ortho*, une interaction entre le cuivre et un oxygène du groupement nitro induirait une stabilisation de l'état de transition (Schéma 66). Or cette interaction n'a pas été observée avec le groupement méthoxy.

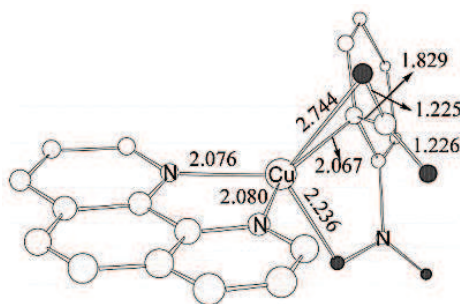


Schéma 66 : Etat de transition déterminé par calculs DFT de l'*ipsodécarboxyméallation* de l'acide *ortho*-nitrobenzoïque

Réaction de protodécarboxylation sous catalyse à l'argent : Comparaison avec la catalyse au cuivre

La première réaction de protodécarboxylation impliquant une étape de décarboxyméallation catalysée par l'argent a été décrite par Nilsson.⁹⁴ Cependant, la première étude mécanistique a été réalisée par Gooßen qui a comparé les catalyses au cuivre et à l'argent.¹⁰² Il constate une plus faible efficacité du cuivre par rapport à l'argent pour la réaction de protodécarboxylation des acides 2-méthoxybenzoïques (Schéma 67).

Une étude sur une large gamme d'acides benzoïques substitués en position *ortho*, *méta* et *para* par plusieurs groupements électrodonneurs ou -attracteurs permet de mettre en évidence une plus grande efficacité de la catalyse au cuivre pour la réaction de décarboxylation – méallation des modèles substitués en *méta* et *para*. Toutefois, la catalyse à l'argent s'est révélée plus performante pour les modèles *ortho*-substitués. Ces deux catalyses apparaissent donc comme complémentaires d'un point de vue synthétique.

¹⁰¹ Xue, L.; Su, W.; Lin, Z. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 11926.

¹⁰² Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Lange, P. P.; Fromm, A. *ChemCatChem* **2010**, 2, 430.

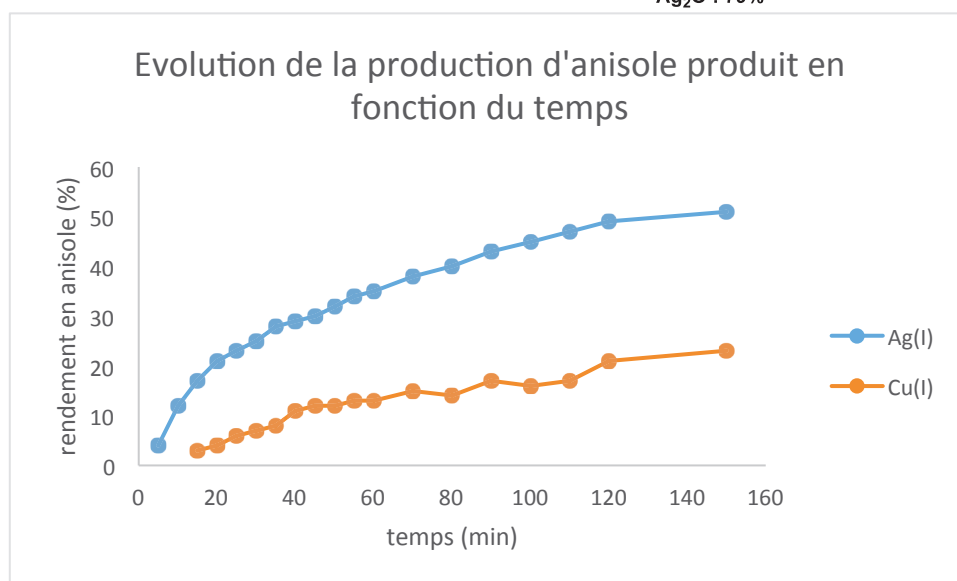
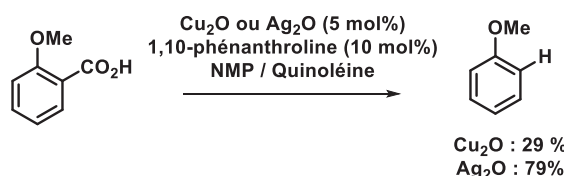


Schéma 67 : Etude de la réaction de protodécarboxylation de l'acide *ortho* méthoxybenzoïque catalysée au cuivre et à l'argent

Plus récemment, l'équipe de Larrosa¹⁰³ a étudié de façon plus approfondie l'effet des substituants en *ortho* au cours du processus de décarboxylation par calculs DFT. Il observe comme pour l'équipe de Gooßen que l'effet électroattracteur inductif du groupement en position *ortho* stabilise l'état de transition et abaisse la barrière d'énergie d'activation. Toutefois lorsque ce groupement est trop volumineux, l'état de transition est à nouveau élevé. Par conséquent, il existe un compromis entre les effets stériques et électroniques pour optimiser la réaction de décarboxylation – métallation (Schéma 68).

¹⁰³ Grainger, R.; Cornella, J.; Blakemore, D. C.; Larrosa, I.; Campanera, J. M. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 16880.

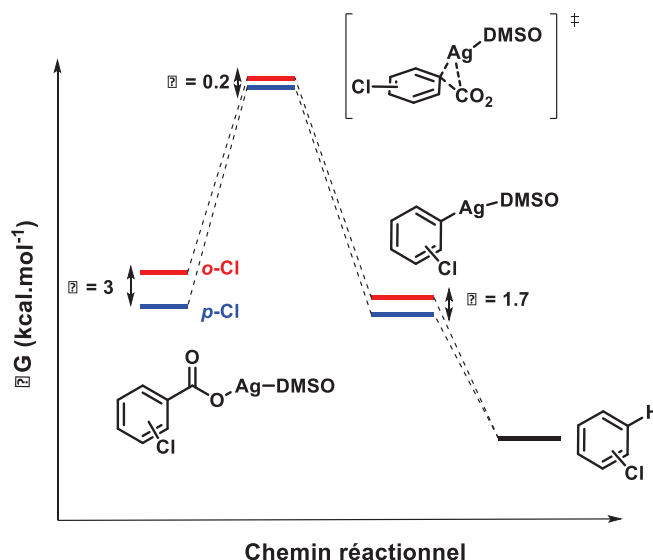


Schéma 68 : Etude DFT de l'étape de décarboxyméallation catalysée à l'argent avec l'*ortho* et le *para* chloro acide benzoïque

Réactions de protodécarboxylation catalysées par le palladium et l'or

Les équipes de Myers,¹⁰⁴ Kozlowski,¹⁰⁵ Lin¹⁰⁶ et Liu¹⁰⁷ ont décrit la réaction de décarboxyméallation catalysée par le palladium, et l'équipe de Nolan¹⁰⁸ a utilisé une catalyse à l'or. Liu met en évidence par calculs DFT la formation préalable d'un complexe π qui évolue vers l'état de transition *ipso* standard. Toutefois, et de façon intéressante, seul l'emploi de l'acide trifluoroacétique, jouant le rôle de ligand et de source de proton, facilite le passage du π -complexe à l'interaction *ipso*. De plus, la présence du DMSO comme ligand est essentielle pour le bon déroulement de la réaction, car contrairement à ce dernier, des ligands conventionnels trop stabilisants, demandent beaucoup d'énergie pour l'étape de décarboxyméallation (Tableau 2). Par ailleurs, ces conditions catalytiques permettent de conserver un caractère très électropositif du palladium de telle sorte que la réaction soit facilitée avec des aromatiques électro-enrichis.

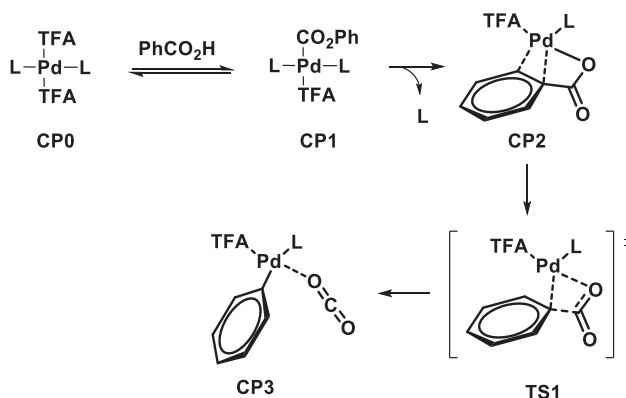
¹⁰⁴ Tanaka, D.; Romeril, S. P.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323.

¹⁰⁵ (a) Dickstein, J. S.; Mulrooney, C. A.; O'Brien, E. M.; Morgan, B. J.; Kozlowski, C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441 ; (b) Dickstein, J. S.; Curto, J. M.; Gutierrez, O.; Mulrooney, C. A.; Kozlowski, C. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4744.

¹⁰⁶ Xue, L.; Su, W.; Lin, Z. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9815.

¹⁰⁷ Zhang, S.-L.; Fu, Y.; Shang, R.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 638.

¹⁰⁸ Dupuy, S.; Crawford, L.; Bühl, M.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3399.



L	ΔG (CP0→CP1)	ΔG (CP1→CP2)	ΔG^\ddagger (CP0→CP1)	ΔG^\ddagger décarbo.
DMSO	3.7	7.8	17.5	+29.0
PMe ₃	7.0	13.9	27.5	+48.4
P(OMe) ₃	5.4	10.4	26.1	+41.9
pyridine	10.2	8.9	19.0	+38.1
	11.0	24.5	26.7	+62.2

Tableau 2 : Etude de l'influence des ligands durant l'étape de décarboxyméallation lors d'une catalyse au palladium

Enfin, il a été décrit récemment par l'équipe de Nolan la formation d'une interaction π -complexe lorsqu'une catalyse à l'or est employée (Schéma 69).

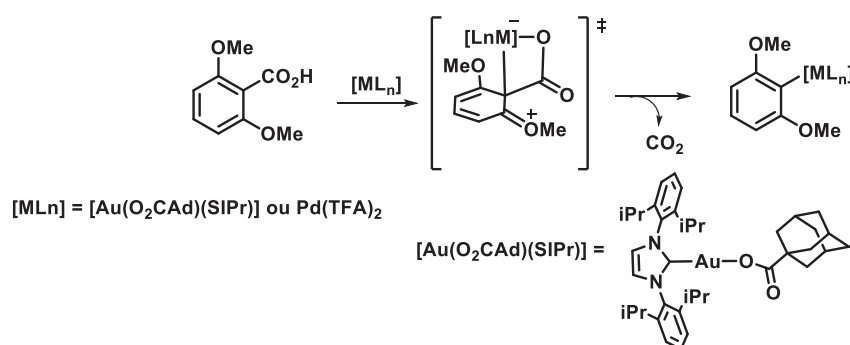


Schéma 69 : Etape de décarboxy-méallation catalysée à l'or

II.2. - Etude de la pertinence de l'activation des azines par oxydation pour favoriser l'étape de décarboxy-méallation

Sur la base des études bibliographiques précédentes, décrivant les principaux paramètres clés de la réaction d'*ipso* décarboxylation - méallation catalysée par un métal de transition, il apparaît d'emblée que l'oxydation de l'acide picolinique se révèle comme une activation de choix pour favoriser le processus de décarboxylation – méallation, exaltant ainsi les trois paramètres principaux (Schéma 70);

- 1- En premier lieu, l'oxydation permet d'augmenter la nucléophilie (HOMO) de la pyridine et par conséquent, de favoriser l'interaction *ipso* du métal.
- 2- En second lieu, et de façon déterminante, l'oxydation du noyau pyridinique accroît le déficit de charge sur le carbone porteur de la fonction acide, permettant ainsi de stabiliser la charge négative développée sur le carbone porteur de la fonction carboxy au cours du processus d'*ipso*-décarboxylation et d'extrusion du CO₂.
- 3- Enfin, la fonction *N*-oxydée représente une *ortho*-substitution dont la gêne stérique modérée peut favoriser la rupture de la liaison C–CO₂⁻ au cours de l'extrusion de CO₂ par un phénomène de décompression stérique.

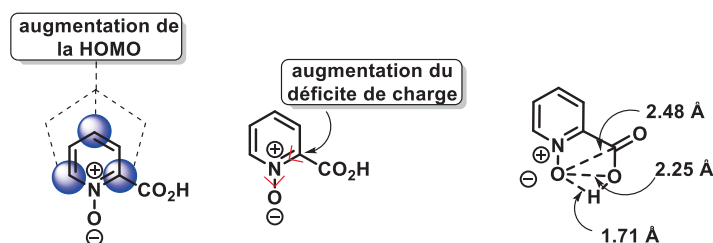


Schéma 70 : Principaux effets de l'activation de l'acide picolinique *via* la *N*-oxydation

II.2.a. - Evaluation de l'étape de décarboxylation – méallation sous catalyse au cuivre de l'acide picolinique et picolinique *N*-oxydé

Au commencement de ce projet, des calculs DFT de l'étape de décarboxylation – méallation ont été réalisés au sein de notre laboratoire par le professeur George Dupas,¹⁰⁹ en série acide picolinique *N*-oxydé et picolinique afin d'évaluer la faisabilité de la réaction de couplage croisé décarboxylant, et le bénéfice de l'activation par oxydation.

Par soucis de simplicité, la PMe₃ est utilisée comme ligand et l'ion carbonate comme base. Les données réactionnelles de caboxy-méallation sont présentées dans les Schémas 71 et 72. Pour les

¹⁰⁹ Tous les calculs DFT ont été réalisés avec le paquet gaussien 09 avec la B3LYP fonctionnel. L'ensemble de base a été TZVP pour C, H, N, P, O et DGDZVP pour Cu et Ag. Les géométries ont été optimisées sous vide. L'effet du solvant est pris en compte en utilisant le model PCM, avec les mots clés SCRF=(PCM,Solvent=1,4-Dioxane).

deux substrats, oxydé et non oxydé, le composé de départ est sous sa forme carboxylate de cuivre ou d'argent, complexé par des phosphines (complexe CP₁).

II.2.a.a. - Catalyse au cuivre

Une première stabilisation des complexes CP₁ s'opère par la mise en place d'une nouvelle interaction intramoléculaire, impliquant le doublet non liant de la pyridine ou de l'oxygène de la fonction *N*-oxyde. Il est intéressant de noter que dans les deux cas, une stabilisation du même ordre de grandeur est obtenue, d'environ 8 kcal.mol⁻¹, avec la décomplexation d'une phosphine (complexe CP_{2a} et CP_{2b}, Schéma 71). Cependant, il y a un très léger avantage pour l'espèce non-oxydée, *via* l'interaction avec l'azote de la pyridine de 0.3 kcal.mol⁻¹ (Complexe CP_{2b}, Schéma 71).

Par contre, deux modèles d'*ipso* décarboxylation très différents ont été identifiés pour le modèle oxydé et non oxydé. Concernant le noyau pyridinique non oxydé, un modèle standard d'*ipso* décarboxylation stabilisé par le carboxylate et une phosphine a été identifié, la chélation à l'azote de la pyridine étant perdue (complexe TS_{bCu}, Schéma 71). Par contre, pour la pyridine *N*-oxydée, un modèle d'*ipso* décarboxylation conservant l'interaction du cuivre avec la fonction *N*-oxyde a été obtenu (complexe TS_{aCu}, Schéma 71). De façon intéressante cette interaction permet d'abaisser considérablement l'énergie d'activation de 20.7 kcal.mol⁻¹.

En conséquence, les calculs DFT révèlent que l'activation par oxydation est de choix pour favoriser l'étape de décarboxy-métallation avec une énergie d'activation très abaissée de 19.5 kcal.mol⁻¹ (comparée au 40 kcal.mol⁻¹ obtenue pour l'espèce non oxydée).

Cette baisse spectaculaire est en accord avec notre modèle de prédiction, puisqu'en effet l'interaction de cuivre à l'oxygène induit un renforcement du caractère électropositif de l'atome d'azote, facilitant ainsi la stabilisation de la charge négative développée sur le carbone en position *alpha* lors de l'extrusion de CO₂.

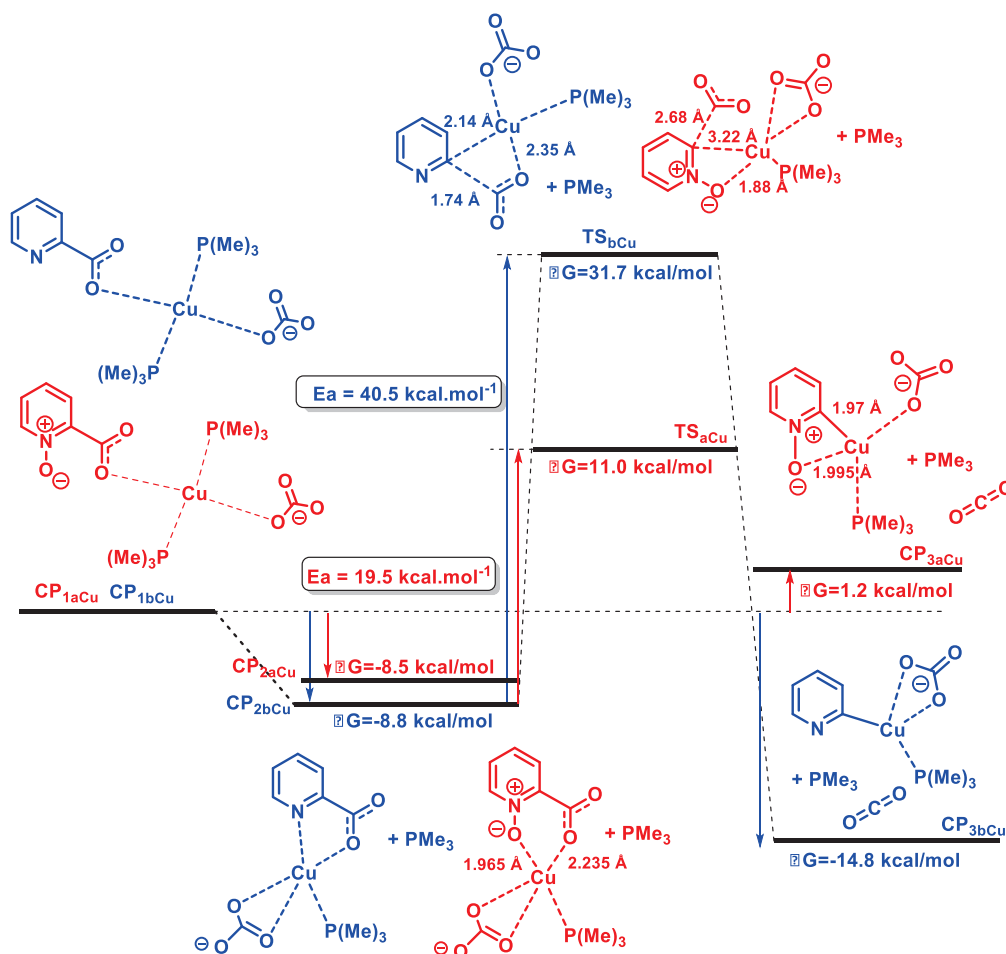


Schéma 71 : Etude DFT de l'étape de décarboxyméallation de l'acide picolinique et picolinique *N*-oxydé catalysée par le cuivre

II.2.a.β. - Catalyse à l'argent

Les calculs DFT ont ensuite été effectués en présence d'argent comme catalyseur (Schéma 72), et contrairement au cuivre, la stabilisation initiale est faiblement énergétique de l'ordre de 2 kcal.mol⁻¹, et sa nature est cette fois différente pour les deux substrats (complexes CP2, Schéma 72).

En effet, l'interaction par chélation interne aux hétéroatomes est seulement observée cette fois à partir du modèle non-oxydé (complexe CP_{2bAg}, Schéma 72). Dans l'autre cas, la stabilisation privilégiée concerne l'interaction précoce de l'argent avec le carbone *ipso* porteur de la fonction carboxylate (Complexe CP_{2aAg}, Schéma 72).

Par la suite, les deux types d'interaction sont conservés dans l'état de transition. En particulier pour le picolinate non oxydé, la décarboxy-méallation peut avoir lieu sans la présence d'une interaction *ipso* du métal avec le carbone porteur de la fonction carboxylate (complexe TS_{bAg}, Schéma

72). Ce dernier est conforme aux modèles de décarboxylation – métallation des acides maloniques,¹¹⁰ qui est plus bas en énergie que le modèle *d'ipso* décarboxylation – métallation standard observé à partir du picolinate *N*-oxydé de 3.2 kcal.mol⁻¹ (complexe TS_{aAg}, Schéma 72). Bien que la formation de pyridin-2-yl argent (complexe CP_{3aAg}) soit observée, car stabilisée par une interaction de l'argent à la fonction *N*-oxyde (Schéma 72), seul un intermédiaire haut en énergie est prédit pour le picolinate (complexe CP_{3bAg}, Schéma 72) et le niveau énergétique de l'intermédiaire pyridin-2-yl argent final n'a pas été caractérisé.

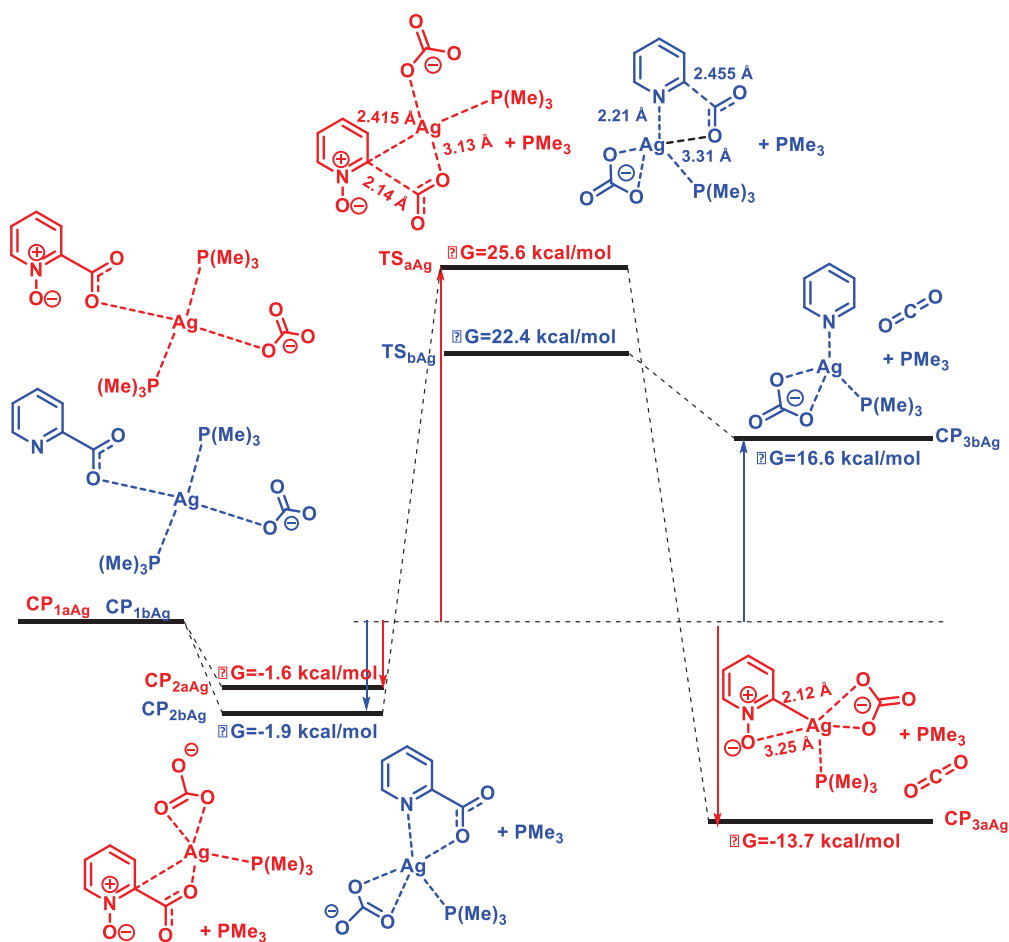


Schéma 72 : Calculs DFT de l'étape de décarboxymétallation de l'acide picolinique *N*-oxydé et picolinique catalysée par l'argent

¹¹⁰ Jiang, Y.; YuanYe, Fu Y.; Liu, L. *Sci. China Chem.* **2012**, 55, 2057.

III. - Etude du couplage croisé décarboxylant de carboxyazines *N*-oxydées sous catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I) avec des dérivés halogénés

III.1. - Synthèse des dérivés carboxyazines *N*-oxydés

La synthèse des carboxyazines *N*-oxydées a été réalisée par oxydation des acides correspondants disponibles dans le commerce, en appliquant un protocole d'oxydation décrit dans la littérature des hétérocycles π -déficitaires.¹¹¹ Il consiste en l'utilisation d'un complexe de peroxyde d'hydrogène et d'urée (UHP) en présence d'anhydride trifluoroacétique. Ce mélange conduit à la génération *in situ* d'acide peroxotrifluoroacétique, qui est un oxydant efficace pour l'oxydation des azines électroappauvries.¹¹²

Une première réaction a été réalisée à partir de l'acide quinaldique **43A** et le produit de *N*-oxydation **44A** a été isolé avec un excellent rendement de 96% (Schéma 73).

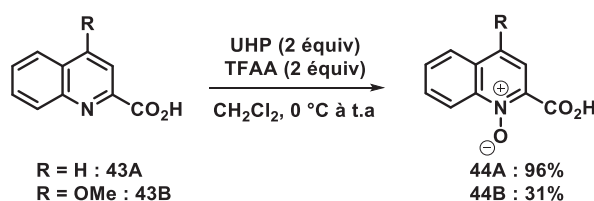


Schéma 73 : Réaction de *N*-oxydation de l'acide quinaldique

Par contre, dans les mêmes conditions opératoires, l'oxydation de l'acide 4-méthoxyquinaldique **43B**, s'est révélée plus difficile puisque le produit oxydé n'a été obtenu qu'avec un rendement de 31%.

La méthodologie reste efficace en série acide picolinique (Schéma 74). En effet, un large panel d'acides picoliniques diversement substitués par des atomes de fluor, de chlore et des groupements méthyle et méthoxy ont pu être préparés avec de bons rendements. Seul l'acide 4-méthoxy picolinique *N*-oxydé **44I** n'a pas pu être préparé par cette méthodologie.

¹¹¹ Caron, S.; Do, N. M.; Sieser, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2299.

¹¹² Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3470.

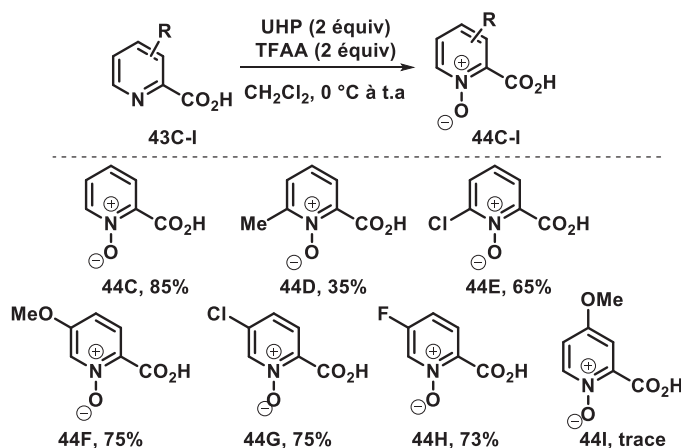


Schéma 74 : N-oxydation de différents acides picoliniques

III.2. - Etude du couplage croisé décarboxylant d'acides quinaldiques *N*-oxydés avec des halogénoarènes

Pour une étude préliminaire du couplage croisé direct des 2-carboxyazines *N*-oxydés avec des dérivés halogénés, nous avons sélectionné les acides quinaldiques *N*-oxydés afin d'éviter toute réaction de compétition d'arylation directe de la liaison C–H.

III.2.a. - Étude préliminaire de la réaction

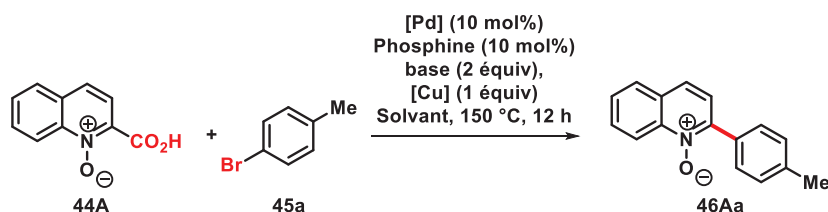
Pour conduire les premiers essais de couplage de la 2-carboxyquinoline *N*-oxydée **44A** avec le 4-bromotoluène **45a**, une analyse bibliographique approfondie des développements méthodologiques en série carboxyazolique nous a conduits à retenir dans un premier temps le couple $\text{PdBr}_2 / \text{Cu}_2\text{O}$ comme catalyseur avec la tricyclohexyle phosphine comme ligand (Tableau 3, entrées 1 - 6).

Les deux premières réactions réalisées dans un solvant fortement polaire (le DMF) et un solvant peu polaire (le 1,4-dioxane), en utilisant également deux bases différentes, K_2CO_3 et Cs_2CO_3 , ont permis de montrer rapidement la suprématie du couple $\text{Cs}_2\text{CO}_3 / 1,4\text{-dioxane}$ (Tableau 3, entrées 1 - 4), permettant de préparer la 2-arylquinoléine *N*-oxydée **46Aa** avec un rendement de 85%.

Par la suite, l'utilisation d'autres sources de palladium, telles que l'emploi de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et PdCl_2 , (Tableau 3, entrées 5 - 6) ainsi que de cuivre, CuI , CuBr , CuCO_3 (Tableau 3, entrées 7 - 9) n'a pas permis d'obtenir une amélioration du rendement puisque le produit de couplage **46Aa** a été isolé avec des rendements beaucoup plus faibles compris entre 25 et 54%.

A ce stade, nous nous sommes tournés vers l'étude de l'influence du ligand phosphinique sur la performance du couplage. Il s'avère que les deux phosphines, la PPh_3 , moins riche en électrons,

et la P^tBu_3 , enrichie en électrons, mènent à une perte de rendements (Tableau 3, entrées 10 - 11). Les phosphines bidentées telles que la BINAP, la dcpe et la dppe (Tableau 3, entrées 12 - 14) se sont révélées également moins efficaces que la $PCy_3 \cdot HBF_4$. Finalement, seul un ligand, la CyJohnPhos, plus encombrée mais à l'effet chélatant comparable, (NBO PCy_3 : 0.852, valeur NBO CyJohnPhos : 0.877)¹¹³ donne un résultat équivalent à celui obtenu avec la $PCy_3 \cdot HBF_4$ puisque le produit **46Aa** est obtenu avec un rendement de 82% (Tableau 3, entrée 15).



Entrée	[Pd]	Phosphine	[Cu]	Base	Solvant	Rdt (%)
1	PdBr ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	Cu ₂ O	K ₂ CO ₃	DMF	19
2	PdBr ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	Cu ₂ O	Cs ₂ CO ₃	DMF	40
3	PdBr ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	Cu ₂ O	K ₂ CO ₃	1,4-dioxane	38
4	PdBr₂	PCy₃·HBF₄	Cu₂O	Cs₂CO₃	1,4-dioxane	85
5	Pd(OAc) ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	Cu ₂ O	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	32
6	PdCl ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	Cu ₂ O	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	46
7	PdBr ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	CuI	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	25
8	PdBr ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	CuBr	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	28
9	PdBr ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	CuCO ₃	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	54
10	PdBr ₂	PPh ₃	Cu ₂ O	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	44
11	PdBr ₂	P(^t Bu) ₃ ·HBF ₄	Cu ₂ O	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	25
12	PdBr ₂	BINAP	Cu ₂ O	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	27
13	PdBr ₂	dcpe	Cu ₂ O	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	59
14	PdBr ₂	dppp	Cu ₂ O	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	51
15	PdBr₂	CyJohnPhos	Cu₂O	Cs₂CO₃	1,4-dioxane	82

Tableau 3 : Optimisation des conditions de réaction pour le couplage croisé décarboxylant de l'acide quinaldique *N*-oxydé

Au cours de ces expériences, nous avons observé que l'acide quinoléique *N*-oxydé employé pourtant en large excès (2 équivalents), n'est pas récupéré lors de l'étape de purification. Mais seule la production importante de quinoléine *N*-oxydée est observée, ce qui révèle un processus compétitif de décarboxylation – protonation catalysé par le cuivre. Ce dernier est très largement décrit dans la

¹¹³ Valeurs calculées dans notre laboratoire

littérature^{100,105a,114} et constitue la principale réaction secondaire lors d'un couplage entre un acide carboxylique sous catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I) et des dérivés halogénés.¹¹⁵

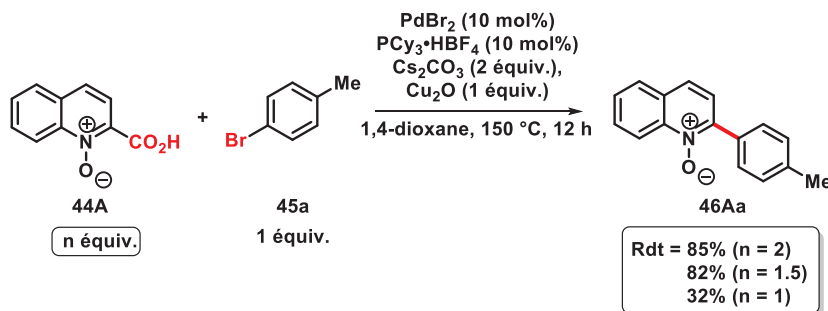


Schéma 75 : Étude de la stœchiométrie en acide quinaldique *N*-oxydé engagé dans la réaction de couplage croisé décarboxylant

Face à ce constat, il était indispensable d'évaluer la quantité d'acide optimale au-delà de laquelle la réaction est moins performante en raison d'une perte trop importante de matière première **44A**. Toutefois, le résultat doit être mis en corrélation avec la performance de la réaction d'arylation directe de la liaison C–H de la quinoléine *N*-oxydée **47A** produite par le processus de proto-décarboxylation conduisant au même produit de couplage **46Aa**. Celle-ci s'avère très peu efficace dans les mêmes conditions de réaction (Schéma 76). De ce fait, la production de la quinoléine arylée **46Aa** provient essentiellement du couplage décarboxylant sous catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I) et le processus de proto-décarboxylation compétitif induit une perte de matière première. Toutefois et de façon surprenante, le nombre d'équivalents d'acide **44A** peut être abaissé à 1.5 équivalent sans perte d'efficacité (Schéma 75). Ces résultats montrent que le processus de décarboxylation est cinétiquement plus lent que le processus de transmétallation.

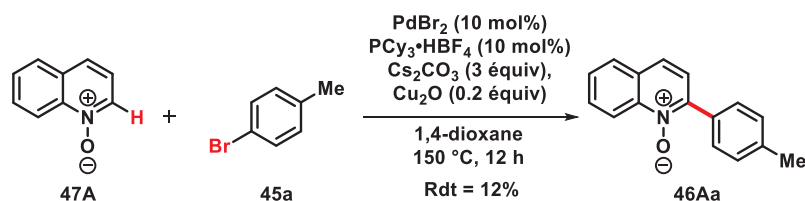


Schéma 76 : Évaluation de l'arylation directe de la liaison C–H de la quinoléine *N*-oxydée dans nos conditions opératoires

En dernier lieu, nous avons examiné la possibilité de réduire la quantité de cuivre utilisée. De façon intéressante, la réaction reste aussi performante en utilisant 0.2 équivalent de cuivre, ce qui

¹¹⁴ (a) Goossen, L. J.; Linder, C.; Rodriguez, N.; Lange, P. P.; Fromm, A. *Chem. Commun.* **2009**, 7173 ; (b) Cornella, J.; Sanchez, C.; Banawa, D.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2009**, 7176 ; (c) Dupuy, S.; Lazreg, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5455.

¹¹⁵ Li, X.; Zou, D.; Leng, F.; Sun, C.; Li, J.; Wu, Y.; Wu, Y. *Chem. Commun.* **2013**, 312.

montre que le carboxylate de cuivre est obtenu par substitution du sel de cuivre (CuBr) par le carboxylate de césium (Schéma 77).

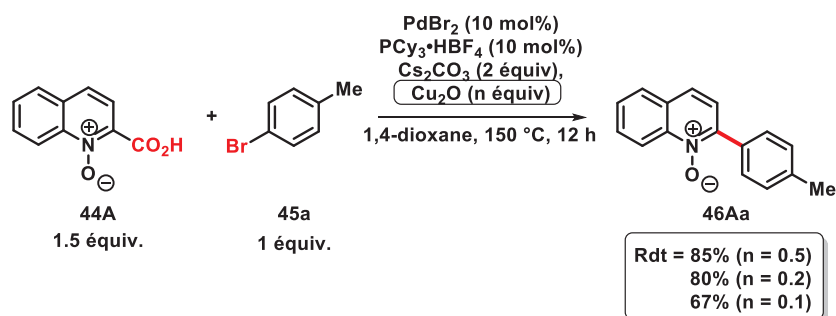


Schéma 77 : Étude de la stœchiométrie de cuivre pour le couplage croisé décarboxylant de l'acide quinaldique *N*-oxydé

Par ailleurs, il faut noter que ces conditions optimisées ne nécessitent pas l'emploi de co-ligand, tel que la phénanthroline, qui est le plus employé pour stabiliser l'intermédiaire hétéroaryle cuivre.

En définitive, trois différentes voies doivent être considérées quant à la génération du carboxylate de cuivre qui conduit au processus de décarboxylation - métallation. Une première voie ou l'intermédiaire **49** résulte d'une déprotonation entre le composé **48** et le Cu_2O conduisant à la formation d'eau, pour conduire à l'intermédiaire **50** et à l'hétéroarylcuivre *via* une étape d'*ipso* décarboxylation (Schéma 78, Voie A en rouge). Les deux autres voies concernent l'utilisation de cuivre en quantité catalytique. Dans ce cas, le carboxylate de cuivre est obtenu par substitution du CuBr libéré à chaque cycle par le carboxylate de césium **52** issu de la déprotonation préalable de l'acide par le Cs_2CO_3 (Schéma 78, Voie B en vert). Pour la troisième voie, l'intermédiaire **50** provient de la formation d'un autre complexe de cuivre CuCO_3Cs **53** permettant ainsi la déprotonation de l'acide (Schéma 78, Voie C en bleu).

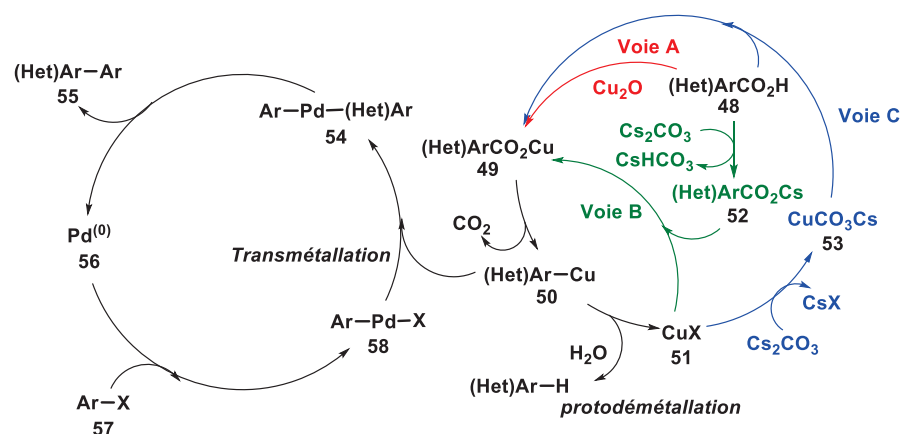
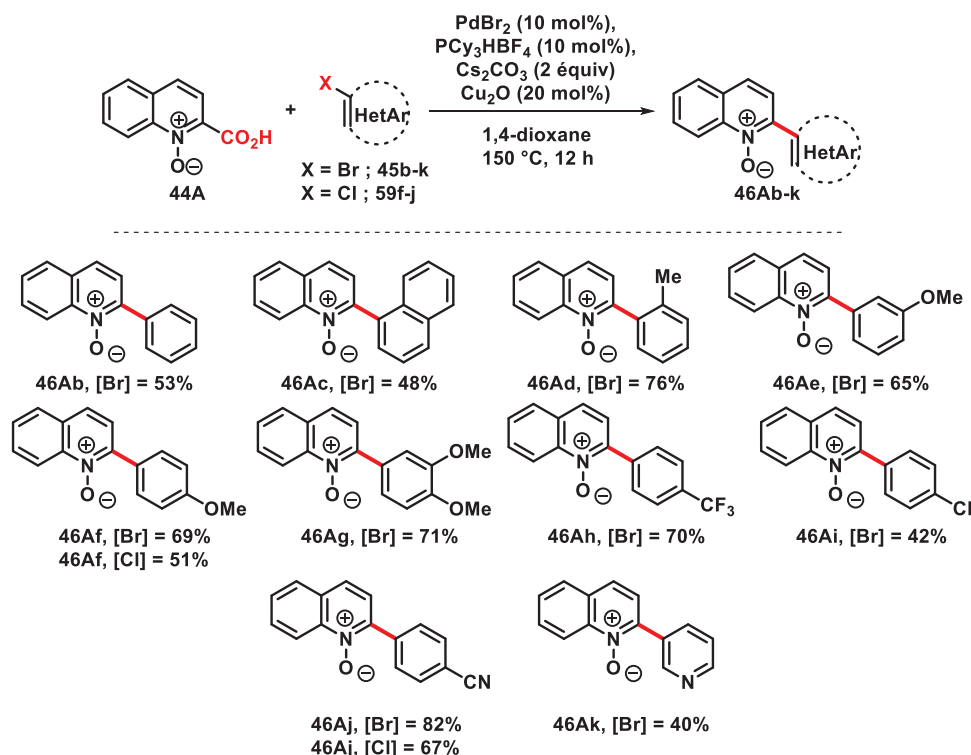


Schéma 78 : Différentes voies pour la génération du carboxylate de cuivre

III.2.b. - Évaluation de la réaction de couplage croisé décarboxylant en série acide quinaldique *N*-oxydé en présence de différents partenaires de couplage halogénés

Après la mise au point des conditions catalytiques optimales de la réaction de couplage croisé décarboxylant de l'acide quinaldique *N*-oxydé, nous avons entrepris d'évaluer différents partenaires halogénés. L'influence des effets électroniques exercés par les substituants ainsi que l'encombrement stérique ont été évalués. L'ensemble des résultats sont rassemblés dans le Schéma 79.

Schéma 79 : Couplage croisé décarboxylant de l'acide quinaldique *N*-oxydé avec divers halogéno(hétéro)arènes

En premier lieu, ils révèlent que le couplage croisé décarboxylant de l'acide quinaldique *N*-oxydé **44A** reste opérant avec le 1-bromonaphtalène **45c** (Schéma 79) ainsi qu'avec le 2-bromotoluène **45d**. De façon intéressante, la substitution des bromoarènes par des atomes ou des groupements électro-attracteurs tels que le chlore, le trifluorométhyle et le cyano conduit à des résultats satisfaisants en produit de couplage **46Ah**, **46Ai** et **46Aj**, avec des rendements compris entre 42 et 82% respectivement (Schéma 79). De même, la pyridine a pu être introduite sur la quinaldine *N*-oxydée avec un rendement toutefois plus modeste de 40% conduisant au produit bis-hétéroarylé **46Ak** (Schéma 79).

Par contre, de façon surprenante, la méthodologie s'est révélée inefficace à partir de l'acide quinaldique *N*-oxydé 4-méthoxylé **44B** aussi bien pour l'arylation que pour l'hétéroarylation (Schéma 80).

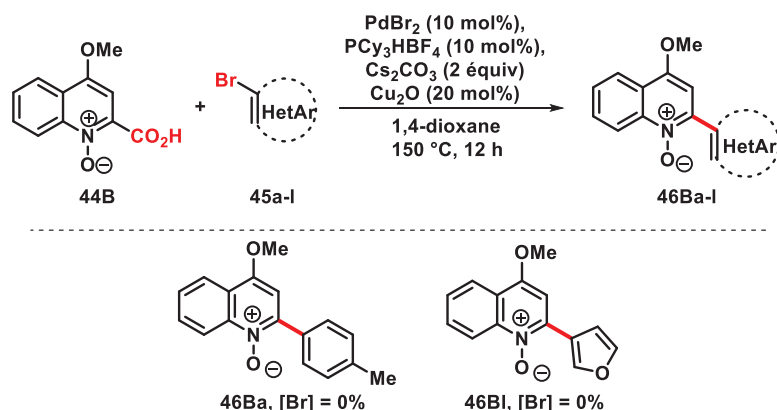
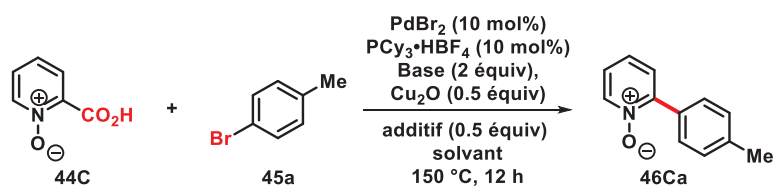


Schéma 80 : Couplage croisé décarboxylant de l'acide 4-méthoxy quinoléine *N*-oxydé avec divers halogéno(hétéro)arènes

III.2.c. - Étude du couplage d'acides picoliniques *N*-oxydés

III.2.c.a. - Étude préliminaire et détermination des conditions catalytiques optimales

Un premier essai de couplage avec le 4-bromotoluène **45a** a été réalisé avec le protocole optimisé ci-dessus pour le couplage de l'acide picolinique *N*-oxydé **44C**, en utilisant cette fois une quantité stœchiométrique de cuivre (Tableau 4, entrée 1). Dans ce cas, le produit d'arylation **46Ca** a pu être isolé avec un faible rendement de 22%. Par contre, la production très importante de pyridine *N*-oxydée nous a rapidement informé de la très grande propension de l'intermédiaire pyridin-2-yl cuivre à la protonation. En conséquence, nous avons décidé d'adopter une stabilisation externe de l'intermédiaire hétéroaryle cuivre à l'aide de ligands bidentés et en particulier la phénanthroline (Tableau 4, entrée 2). Nous avons pu constater une légère augmentation du rendement qui a atteint 30%. Nous avons donc poursuivi l'optimisation avec ce co-ligand. Par la suite, l'emploi de DMF comme solvant ainsi que l'utilisation de bases telles que K_2CO_3 ou K_3PO_4 ou bien du Cs_2CO_3 a permis d'augmenter sensiblement le rendement en produit de couplage **46Ca** jusqu'à 70% (Tableau 4, entrées 3-5)



Entrée	Phosphine	Additif	Base	Solvant	Rdt (%)
1	PCy ₃ •HBF ₄	/	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	22
2	PCy ₃ •HBF ₄	Phen	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	30
3	PCy ₃ •HBF ₄	Phen	Cs ₂ CO ₃	DMF	36
4	PCy ₃ •HBF ₄	Phen	K ₃ PO ₄	DMF	64
5	PCy₃•HBF₄	Phen	K₂CO₃	DMF	70
6	PPh ₃	Phen	K ₂ CO ₃	DMF	18
7	P(^t Bu) ₃ •HBF ₄	Phen	K ₂ CO ₃	DMF	36
8	CyJohnPhos	Phen	K ₂ CO ₃	DMF	49
9	BINAP	Phen	K ₂ CO ₃	DMF	44
10	dcpe	Phen	K ₂ CO ₃	DMF	46

Tableau 4 : Optimisation des conditions du couplage croisé décarboxylant sur l'acide picolinique *N*-oxydé

Contrairement à nos observations en série acide quinaldique *N*-oxydé, la diminution du nombre d'équivalents en acide picolinique *N*-oxydé et/ou de catalyseur de cuivre conduit immédiatement à une chute importante de l'efficacité. Toutefois, la diminution de la quantité de cuivre est de manière générale plus pénalisante (Schéma 81).

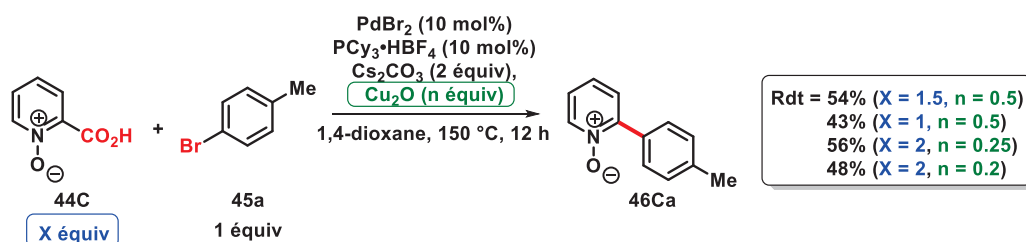


Schéma 81 : Étude de la stœchiométrie en cuivre et du nombre d'équivalents en acide picolinique *N*-oxydé

III.2.c.β. - Évaluation de la réaction de couplage croisé décarboxylant en série acide picolinique *N*-oxydé en présence de différents partenaires halogénés

La généralisation de la méthodologie de couplage de l'acide picolinique *N*-oxydé avec des dérivés halogénoarènes, a ensuite été évaluée avec des groupements électrodonneurs et -attracteurs ainsi qu'en présence d' hétéroarènes bromés. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le Schéma 82.

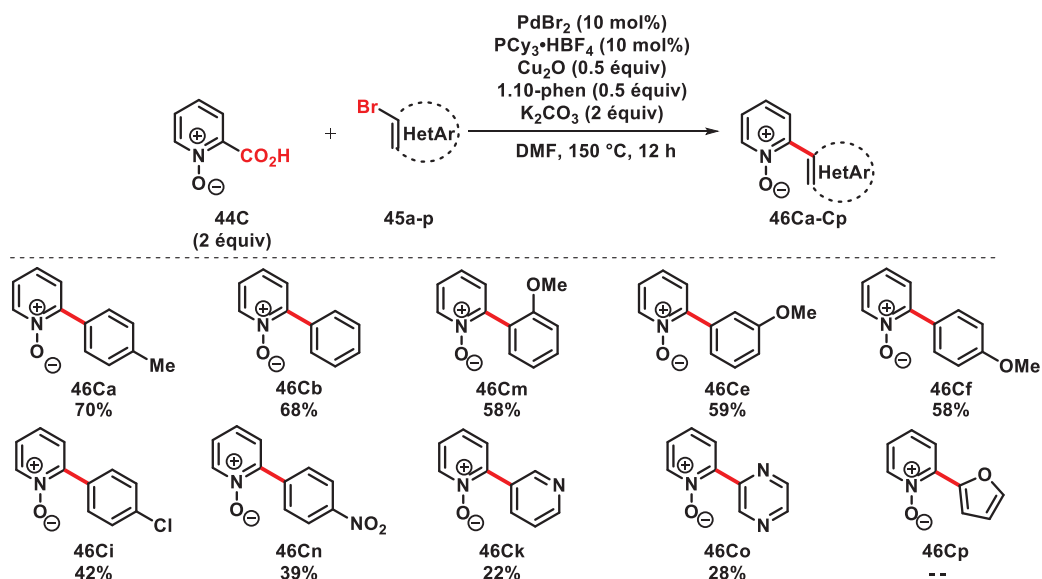


Schéma 82 : Étude de la généralisation de la méthodologie de couplage croisé direct de l'acide picolinique *N*-oxydé

De manière générale, on observe une perte d'efficacité de la réaction par rapport aux résultats obtenus en série quinaldique *N*-oxydée. En effet, bien que les rendements de couplage des bromoarènes substitués par des groupements méthoxylés, conduisant aux produits **46Ce**, **46Cf** et **46Cm**, ou par des substituants électroattracteurs menant aux produits **46Ci** et **46Cn**, soient similaires à ceux obtenus précédemment avec l'acide quinaldique *N*-oxydé, le couplage des hétérocycles bromés s'est révélé très difficile avec la 3-bromopyridine et 2-bromopyrazine, voire impossible avec le 2-bromo furane (Schéma 82).

Enfin, le couplage en présence d'acides picoliniques *N*-oxydés substitués en 6 et 5 se révèle compliqué, notamment avec les acides 5-phényl et 6-chloro picoliniques *N*-oxydés (Schéma 83).

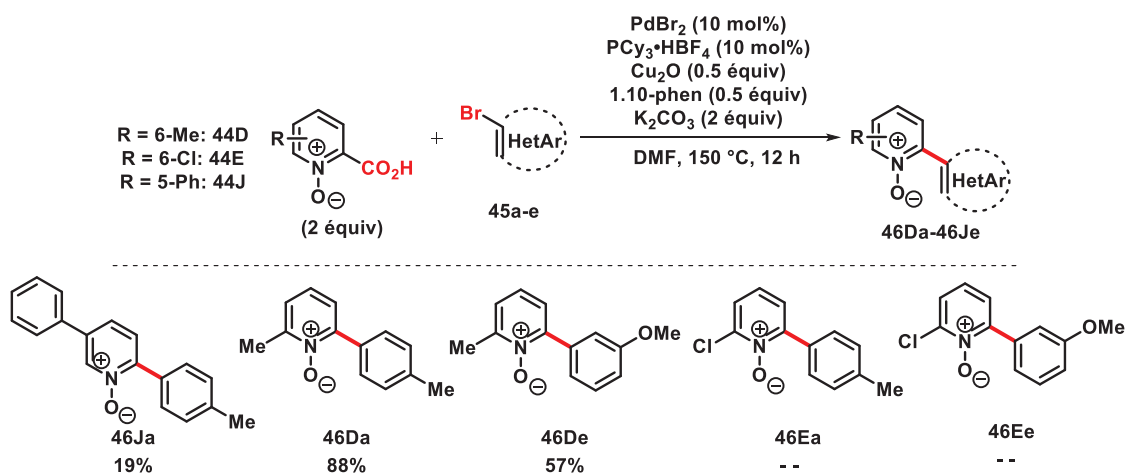


Schéma 83 : Étude de la généralisation de la méthodologie de couplage croisé direct d'acides picoliniques *N*-oxydés substitués

La première hypothèse pour expliquer cette inefficacité des deux couplages par rapport à la série quinaldique *N*-oxydée, est que la réaction procéderait davantage cette fois par une séquence de proto-décarboxylation, suivie d'une arylation directe de la liaison C–H de l'azine *N*-oxydée générée.

Cette hypothèse est fondée d'une part sur la constatation de la forte propension des intermédiaires hétéroaryles cuivres à la protonation, et d'autre part sur le fait que les conditions opératoires optimales sont cette fois très similaires à celle employées pour l'arylation directe de la liaison C–H de la pyridine *N*-oxydée, initialement proposées par l'équipe de Fagnou.¹⁵ En effet, l'emploi du couple K_2CO_3 / $PCy_3 \cdot HBF_4$ en présence de bromoarène est très adapté au processus de métallation – déprotonation concerté de la pyridine *N*-oxydée puisse opérer par le complexe σ -aryle palladié issu de l'étape d'addition oxydante (Schéma 84).

Enfin, une réaction d'arylation supplémentaire de la pyridine *N*-oxydée **47B** avec le 4-bromotoluène **45a** dans les mêmes conditions de catalyse appuie cette hypothèse, puisque le produit de couplage **46Ca** est en effet obtenu avec un rendement correct de 42% (Schéma 84). Nous pouvons en conclure que contrairement à la série quinaldique, la réaction d'arylation directe de la liaison C–H est cette fois hautement compétitive à la réaction de couplage décarboxylant opérant sous catalyse conventionnelle coopérative Pd(0) / Cu(I).

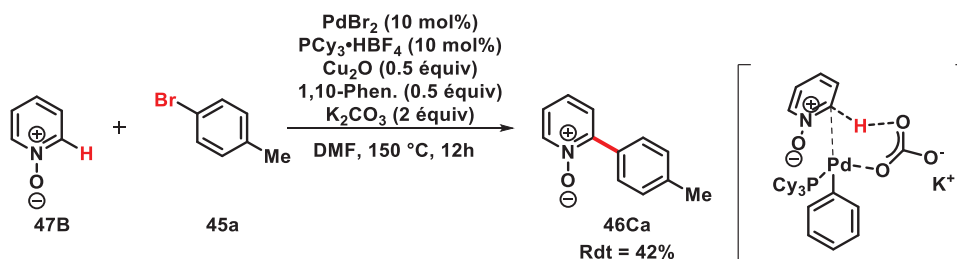


Schéma 84 : Réaction d'arylation directe de la liaison C–H de la pyridine *N*-oxydée dans nos conditions opératoires

III.2.c.γ. - Étude de la compétitivité entre la réaction de couplage croisé direct décarboxylant et la réaction d'arylation directe de la liaison C–H

Afin d'évaluer partiellement le degré de compétition entre les deux processus, nous nous sommes tournés vers le couplage d'acides picoliniques *N*-oxydés substitués en position 5. En effet, l'équipe de Fagnou¹¹⁶ avait démontré que la présence d'un groupement attracteur en position 3 de la pyridine *N*-oxydée favorise le couplage en position 2 (Schéma 85). Ainsi naturellement, le degré de

¹¹⁶ Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H.-Y.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M.; Fagnou, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291.

compétition entre les deux processus de couplage peut être simplement évalué à partir du ratio en produits arylés en 2 ou 5.

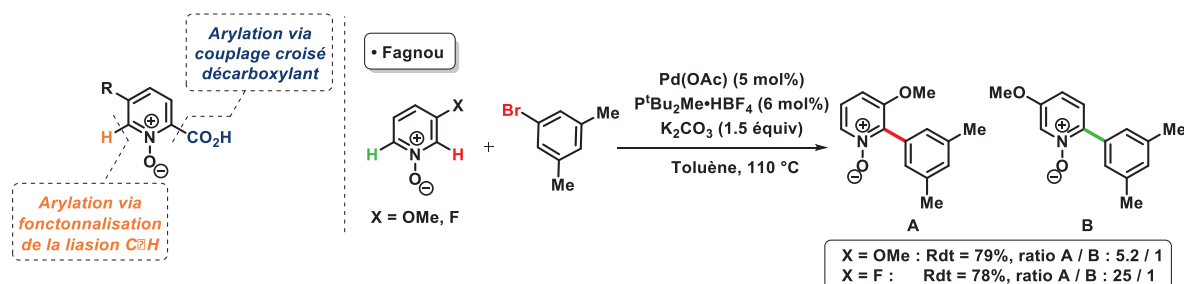


Schéma 85 : Régiosélectivité obtenue pour l'arylation directe de la liaison C–H de la pyridine *N*-oxydée

Les résultats présentés dans le Schéma 86 révèlent que la séquence de proto-décarboxylation / arylation C–H est prépondérante pour les acides chlorés et fluorés, puisque le produit couplé en position 2 est obtenu majoritairement. Par contre, il apparaît que la catalyse conventionnelle Pd(0) / Cu(I) est prépondérante pour l'acide 5-méthoxy picolinique *N*-oxydé, car le produit majoritairement obtenu est arylé en lieu et place de la fonction acide carboxylique.

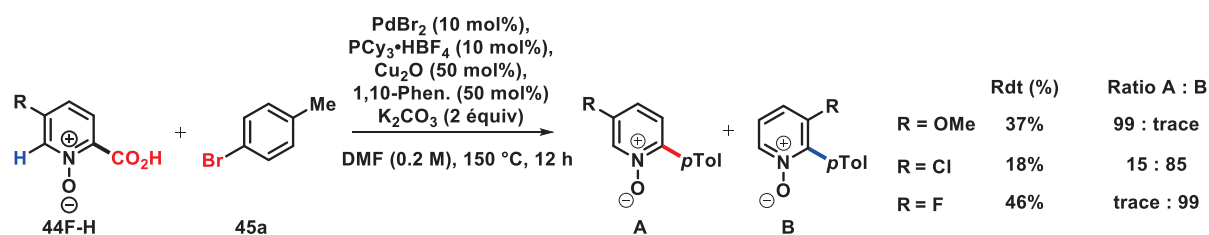


Schéma 86 : Régiosélectivité de la réaction de couplage croisé décarboxylant d'acides picoliniques *N*-oxydés substitués en position 5

A ce stade, il faut noter que toutes les tentatives pour la réduction du processus de protonation compétitif ont été vaines. En particulier, l'emploi de tamis moléculaire 4 Å (Schéma 87, Équation A) mais également l'utilisation de carboxylate de potassium se sont révélés très inadéquats puisque ce dernier est dégradé dès la mise en chauffe du milieu réactionnel (Schéma 87, Équation B).

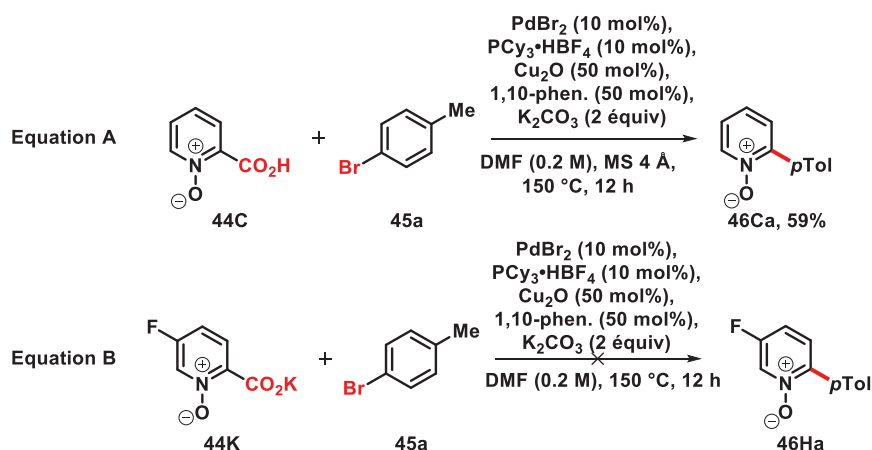


Schéma 87 : Couplage croisé direct décarboxylant de l'acide picolinique *N*-oxydé et du 5-fluoro picolonate *N*-oxyde de potassium

Paradoxalement, l'origine de la production de pyridine *N*-oxydée par réaction de proto-décarboxylation pourrait aussi provenir d'une trop grande efficacité du processus de décarboxylation / métallation lors de l'emploi du cuivre. En effet, l'équipe de Gooßen¹¹⁷ a récemment montré que les énergies d'activation de l'étape de transmétallation peuvent être supérieures à 20 kcal.mol⁻¹ et donc plus importantes que celle de l'étape de décarboxylation – métallation catalysée par le cuivre que nous avons évaluée à 11.0 kcal.mol⁻¹ (cf partie introduction de ce chapitre). Dans ce cas, nous pouvons supposer que cette différence d'énergie conduit à l'accumulation d'intermédiaire hétéroaryle cuivre, favorisant la réaction d'hydrolyse de ce dernier, compétitive du processus de transmétallation (Schéma 88).

En définitive, la voie principale de couplage des acides picoliniques *N*-oxydés repose sur un processus de protodécarboxylation / arylation directe de la liaison C–H. Pour pallier cet inconvénient, nous nous sommes tournés vers l'emploi d'une co-catalyse à l'argent. En effet cette dernière apparaît d'emblée plus appropriée car l'énergie d'activation de l'étape de décarboxylation – métallation (21.6 kcal.mol⁻¹) est cette fois du même ordre de grandeur que celle de l'étape de transmétallation (20 kcal.mol⁻¹) sur la base des observations faites par l'équipe de Gooßen. En outre, les espèces organo-argents sont réputées plus stables¹¹⁸ à l'hydrolyse que les organo-cuivres.

¹¹⁷ Fromm, A.; Wüllen, C. V.; Hackenberger, D.; Gooßen, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10007.

¹¹⁸ Nakanishi, W.; Yamanaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446.

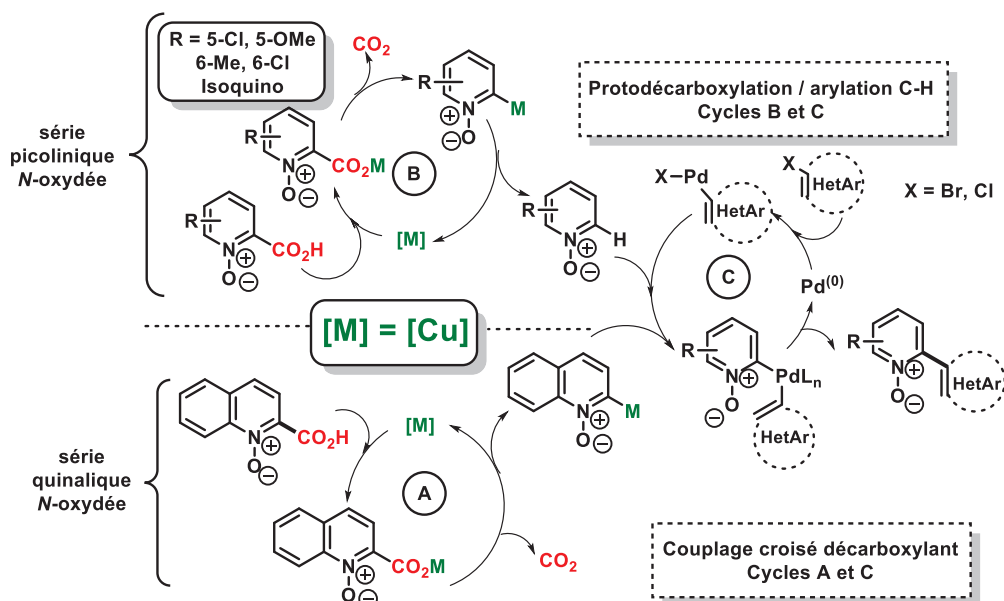


Schéma 88 : Cycle catalytique du couplage croisé direct décarboxylant sous catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I)

Pour la suite de l'étude, nous avons donc étudié la réaction de couplage croisé direct décarboxylant de l'acide quinaldique N-oxydé avec des iodoarènes comme partenaires de couplage. En effet, l'utilisation de ces dérivés iodés va permettre de faciliter l'étape de transmétallation *via* la génération d'iodure d'argent, plus stable que le bromure d'argent. D'autre part, la faible solubilité de ce sel d'iodure d'argent permet de s'affranchir des problèmes d'empoisonnement du palladium par l'atome d'iode.¹¹⁹

IV. - Étude du couplage croisé décarboxylant d'acides quinaldiques N-oxydés catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I) avec des halogénoarènes

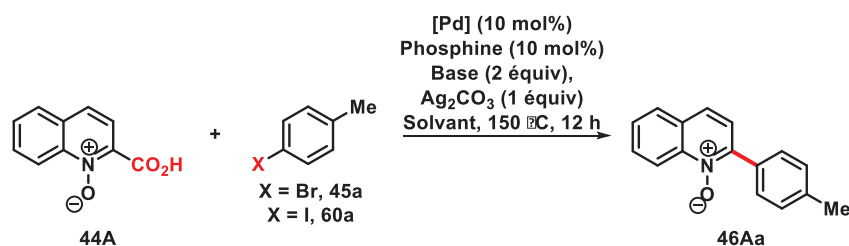
IV.1. - Étude avec l'acide quinaldique N-oxydé

IV.1.a. - Étude préliminaire des conditions de réaction

Le premier essai de couplage de la quinaldine N-oxydée a été réalisé dans les mêmes conditions opératoires que celles optimisées pour la catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I), en remplaçant le cuivre par du carbonate d'argent, et en utilisant le 4-iodotoluène **60a** à la place du 4-bromotoluène **43a** comme agent d'arylation. De façon intéressante, la réaction de couplage s'est révélée immédiatement très efficace puisque le produit d'arylation **46Aa** a été obtenu avec un excellent rendement de 91% (Tableau 5, Entrée 1). Nous avons ensuite constaté que le 4-bromotoluène pouvait être également employé, conduisant à un rendement légèrement plus faible de 78% (Tableau 5, Entrée

¹¹⁹ Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 581.

2). Là encore, nous avons constaté que d'autres sources de palladium (Tableau 5, entrée 3 - 4) et de phosphines mono- et bidentées conduisent à des résultats moins satisfaisants (Tableau 5, entrée 5 - 8). Seul le ligand CyJohnPhos dont le pouvoir chélatant est comparable à celui du $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ donne le meilleur résultat (Tableau 5, entrée 7). Il est important de noter que le solvant s'est aussi avéré être un critère déterminant puisque l'emploi de DMF conduit cette fois à une perte très importante du rendement en produit de couplage. De plus, l'emploi de K_2CO_3 est peu satisfaisant dans les deux solvants, le 1,4-dioxane et le DMF (Tableau 5, entrée 9 - 10).



Entrée	[Pd]	Phosphine	X	Base	Solvant	Rdt (%)
1	PdBr_2	$\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$	I	Cs_2CO_3	1,4-Dioxane	91
2	PdBr_2	$\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$	Br	Cs_2CO_3	1,4-Dioxane	78
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$	I	Cs_2CO_3	1,4-Dioxane	55
4	PdCl_2	$\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$	I	Cs_2CO_3	1,4-Dioxane	68
5	PdBr_2	PPh_3	I	Cs_2CO_3	1,4-Dioxane	75
6	PdBr_2	BINAP	I	Cs_2CO_3	1,4-Dioxane	70
7	PdBr_2	CyJohnPhos	I	Cs_2CO_3	1,4-Dioxane	76
8	PdBr_2	$\text{P}^t\text{Bu}_3 \cdot \text{HBF}_4$	I	Cs_2CO_3	1,4-Dioxane	56
9	PdBr_2	$\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$	I	K_2CO_3	1,4-Dioxane	25
10	PdBr_2	$\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$	I	Cs_2CO_3	DMF	56
11	PdBr_2	$\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$	I	K_2CO_3	DMF	57

Tableau 5 : Optimisation des conditions du couplage croisé direct décarboxylant sur l'acide quinoléique *N*-oxydé avec le 4-iodotoluène

Nous avons ensuite réalisé la réaction sans ajout de base carbonatée, le carbonate d'argent étant la seule base dans le milieu réactionnel (Schéma 89). Dans ce cas, nous avons constaté qu'il était nécessaire d'employer un très large excès (4 équiv) de carbonate d'argent pour retrouver une réactivité similaire.

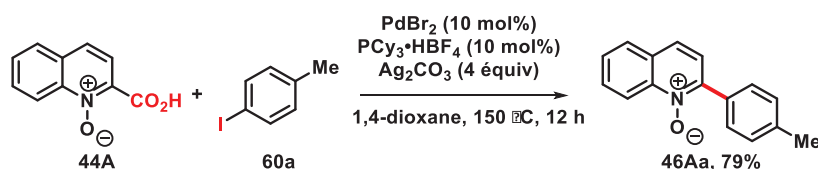


Schéma 89 : Couplage croisé direct décarboxylant en série acide quinaldique *N*-oxydé sans ajout de base carbonatée

Concernant les essais de diminution de la quantité d' Ag_2CO_3 , ces derniers n'ont pas été fructueux, ce qui montre que l'iodure d'argent généré n'est pas récupéré par réaction de substitution nucléophile avec le carbonate de césium (Schéma 90).

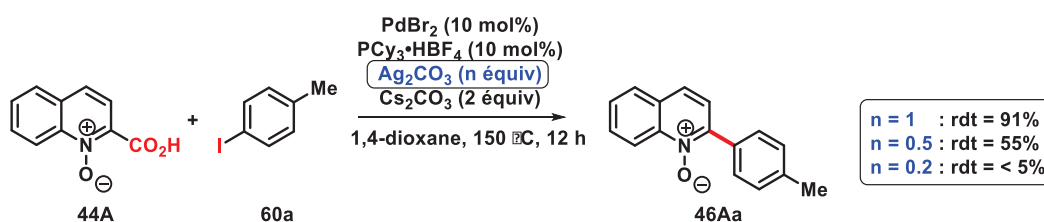


Schéma 90 : Étude de la stoechiométrie en Ag_2CO_3

D'un point de vue mécanistique, fort de l'expérience acquise lors du développement de la catalyse coopérative $\text{Pd}(0) / \text{Cu}(\text{I})$, nous pouvions penser que les conditions employées favorisaient le processus de catalyse coopérative $\text{Pd}(0) / \text{Ag}(\text{I})$ au profit du processus de protodécarboxylation / arylation directe de la liaison C–H. En effet, les conditions opératoires qui avaient favorisé le processus de métallation – déprotonation concerté du produit de proto-décarboxylation en série acide picolinique *N*-oxydée, à savoir l'emploi de K_2CO_3 et du DMF, sont cette fois inopérantes (Tableau 5, entrée 10).

Pour valider cette hypothèse, deux essais supplémentaires d'arylation directe de la liaison C–H de la quinoléine *N*-oxydée avec le 4-iodotoluène et 4-bromotoluène ont été réalisés. De façon attendue, un très bon résultat est obtenu a été l'emploi du 4-iodotoluène puisque les conditions opératoires sont similaires à celles employées par Fagnou, notamment l'emploi de sel d'argent pour mobiliser les ions iodures qui empoisonnent le cycle catalytique palladié. Cependant, la réaction s'est révélée très peu concluante avec le 4-bromotoluène alors que cet électrophile reste opérant pour le couplage décarboxylant sous catalyse coopérative $\text{Pd}(0) / \text{Ag}(\text{I})$ (Schéma 91).

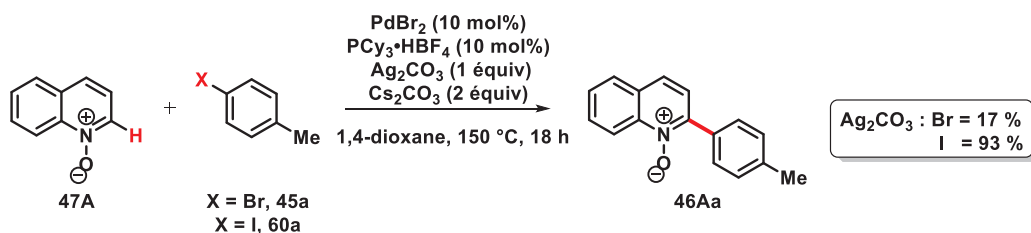


Schéma 91 : Arylation directe de la liaison C–H dans nos conditions réactionnelles sur la quinoléine *N*-oxydée

IV.1.b. - Généralisation de la réaction de couplage croisé direct décarboxylant sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I)

A ce stade, nous avons entrepris de généraliser notre méthodologie de couplage de l'acide quinaldique *N*-oxydé en utilisant différents partenaires de couplage iodés porteurs de groupements électroattracteurs et -donneurs. Les résultats présentés dans le Schéma 92 montrent que la réaction s'est avérée beaucoup plus performante avec l'ensemble du panel d'électrophiles utilisé que lors de la catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I).

En effet, cette catalyse permet l'obtention des quinoléines *N*-oxydées arylées en position 2 substituées par différents groupements ou atomes, conduisant aux produits **46Ah**, **46Ae** et **46Af** avec des rendements compris entre 51 et 84% (Schéma 92). Le couplage de la 3-bromopyridine a conduit également au produit bis-hétéroarylé **46Ak** (Schéma 92) avec un rendement doublé de 80%, comparé avec une catalyse coopérative Pd(0) / Cu (I).

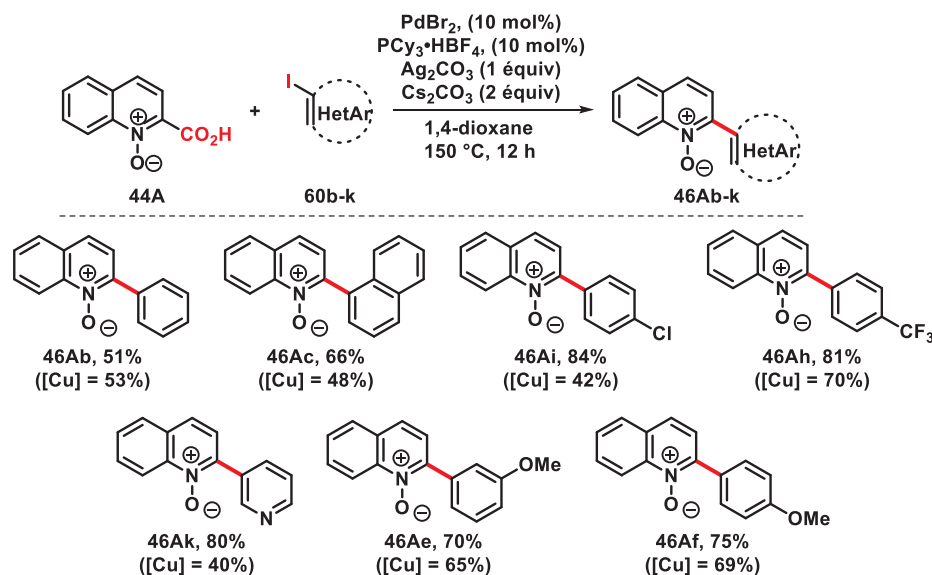


Schéma 92 : Généralisation de la réaction de couplage croisé direct décarboxylant de l'acide quinaldique *N*-oxydé en catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I)

De plus, il est important de noter que cette fois, le couplage de l'acide 2-carboxy-4-méthoxyquinoléique **44B** est réalisé avec succès, aussi bien avec le 4-iodotoluène **60a** qu'avec le 3-iodofurane **60l**, menant aux produits **46Ba** et **46Bl** avec des rendements de 75 et 63% (Schéma 93).

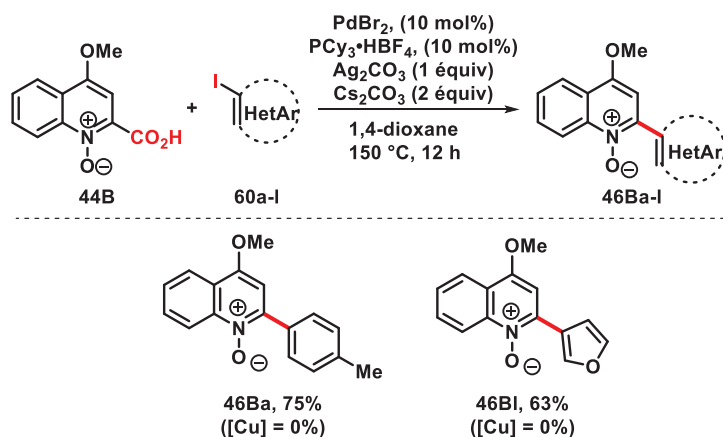


Schéma 93 : Couplage croisé direct décarboxylant de l'acide 4-méthoxy quinaldique *N*-oxydé avec des (hétéro)arènes iodés

Cette étude démontre la robustesse de la méthodologie et les différents résultats obtenus pour l'hétéroarylation représentent une preuve expérimentale supplémentaire que la réaction procède selon une catalyse conventionnelle coopérative Pd(0) / Ag(I) (Schéma 94).

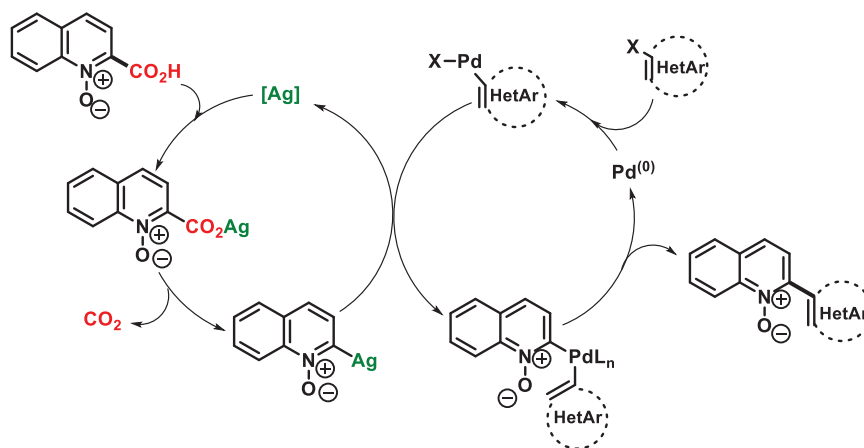


Schéma 94 : Cycle catalytique de la réaction de couplage croisé direct décarboxylant par catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I)

IV.2. - Étude avec l'acide picolinique *N*-oxydé

IV.2.a. - Généralisation de la réaction sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I)

Forts de ces résultats, nous avons immédiatement engagé l'acide picolinique *N*-oxydé avec le 4-iodotoluène dans les mêmes conditions opératoires, celles employées pour le couplage de l'acide quinaldique *N*-oxydée. La réaction s'est révélée d'emblée très efficace car le produit d'arylation a été obtenu avec un excellent rendement de 92% (Schéma 95).

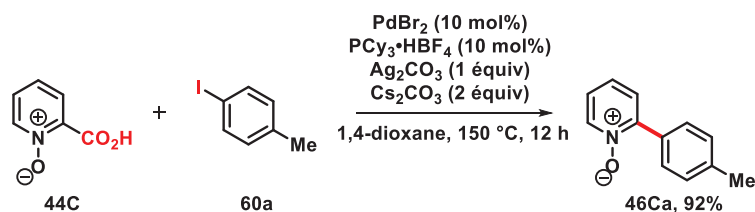


Schéma 95 : Couplage croisé direct décarboxylant de l'acide picolinique *N*-oxydé sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I)

La généralisation de la méthodologie effectuée avec différents iodoarènes (Schéma 96) a confirmé que cette catalyse est plus performante que la catalyse Pd(0) / Cu(I), qui procède selon une séquence de proto-décarboxylation / arylation directe de la liaison C–H (Schéma 96). En effet, d'une part, l'arylation de l'acide picolinique *N*-oxydé a été réalisée avec succès sur la totalité des iodoarènes substitués avec de bons rendements (Schéma 96). De plus, la réactivité avec plusieurs iodohétéroaryles a été recouverte puisque l'acide picolinique *N*-oxydé a pu être couplé avec la 3-iodopyridine, la 2-iodopyrazine et le 2-iodofurane, permettant la production des pyridines arylées **46Ck**, **46Co** et **46Cp** avec des rendements de 64, 43 et 74% respectivement (Schéma 96).

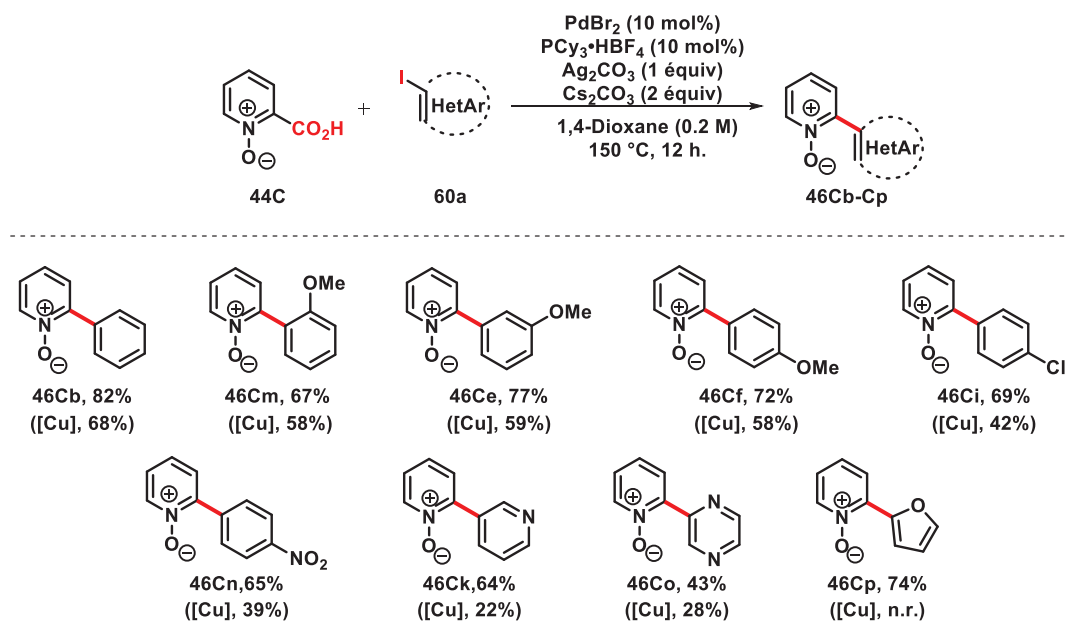


Schéma 96 : Étude de la généralisation de la réaction de couplage croisé direct décarboxylant en série acide picolinique *N*-oxydé en catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I)

En dernier lieu, nous avons évalué les performances de la méthodologie pour le couplage d'acides picoliniques *N*-oxydés différemment substitués par les groupements phényle et méthyle ainsi qu'avec un atome de chlore (Schéma 97). Les résultats obtenus ont été très satisfaisants puisque l'acide picolinique phénylé *N*-oxydé a conduit à la pyridine *N*-oxydée 2,5-diarylé **46Ja** avec un excellent rendement de 94%. De façon surprenante également, l'acide picolinique *N*-oxydé chloré en position 6 **44E** a pu être arylé avec des rendements de 64 et 72%, tandis que la précédente catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I) n'avait pas permis d'obtenir ces produits.

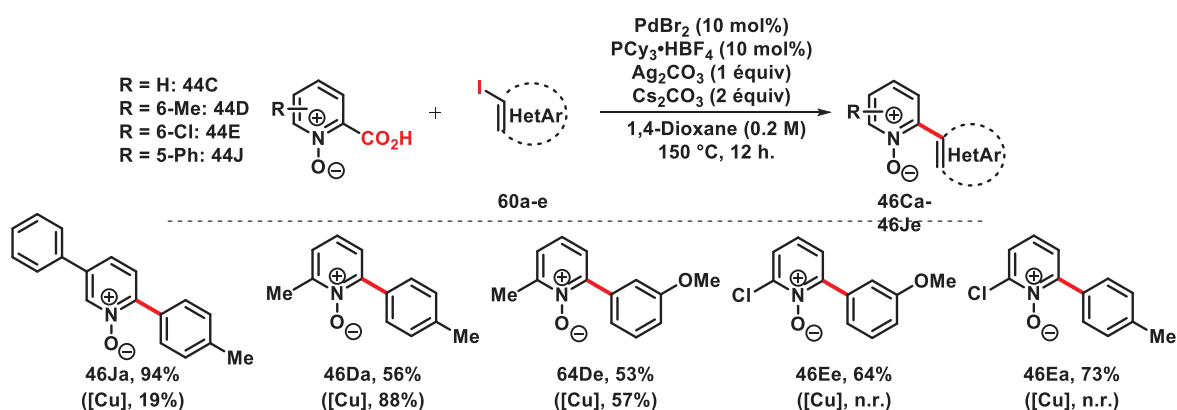


Schéma 97 : Étude de la généralisation de la réaction de couplage croisé direct décarboxylant sur l'acide picolinique *N*-oxydé substitué sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I)

Tous ces résultats supportent le fait que la réaction procède selon une catalyse conventionnelle Pd(0) / Ag(I). En effet, d'une part, comme nous l'avons démontré, la catalyse Pd(0) / Ag(I) est plus

performante que la catalyse Pd(0) / Cu(I), et d'autre part, la réaction d'hétéroarylation est cette fois opérante.

IV.2.b. - Étude de la compétition du couplage croisé direct décarboxylant et de la réaction d'arylation directe de la liaison C–H

Afin de confirmer définitivement cette hypothèse, nous avons entrepris le couplage d'acides picoliniques *N*-oxydés substitués en position 5 (Schéma 98). Comme nous l'avons souligné précédemment, l'équipe de Fagnou a démontré que l'arylation de la pyridine *N*-oxydée substituée en position 3 a lieu principalement en position 2 (Schéma 85). Ainsi, le processus compétitif de protodécarboxylation / arylation directe de la liaison C–H peut être simplement évalué au regard de la sélectivité observée.

De façon attendue, l'arylation directe de l'acide 5-méthoxypicolinique a été concluante en lieu et place de la fonction acide carboxylique, puisque l'autre régioisomère n'a été identifié qu'à l'état de trace (Schéma 98). La même régiospécificité a été observée à partir de l'acide 5-chloropicolinique *N*-oxydé, même si le rendement est plus modeste. Cependant, la régiosélectivité n'a pas changé dans le cas de l'acide 5-fluoropicolinique puisque le produit de couplage majoritairement obtenu est celui issu de l'arylation directe de la liaison C–H (Schéma 98).

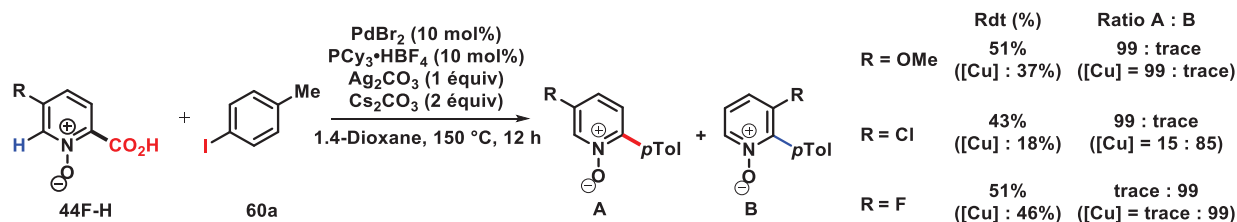


Schéma 98 : Régiosélectivité du couplage croisé direct décarboxylant sous catalyse coopérative Pd (0) / Ag (I) d'acides picoliniques *N*-oxydés substitués en position C–5

En définitive, un unique protocole a été développé pour l'arylation directe décarboxylante des acides 2-carboxyquinoleines et pyridines *N*-oxydées catalysée par le palladium et co-assistée par l'argent. La réaction s'effectue selon une catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I) conventionnelle impliquant deux cycles catalytiques, l'un permet l'activation de l'espèce électrophile, et l'autre la génération de l'espèce à transmétailler par décarboxy-métallation. Le couplage s'opère ainsi de façon similaire à la réaction de couplage croisé par transmétaillation suivi d'une élimination réductrice (Schéma 99).

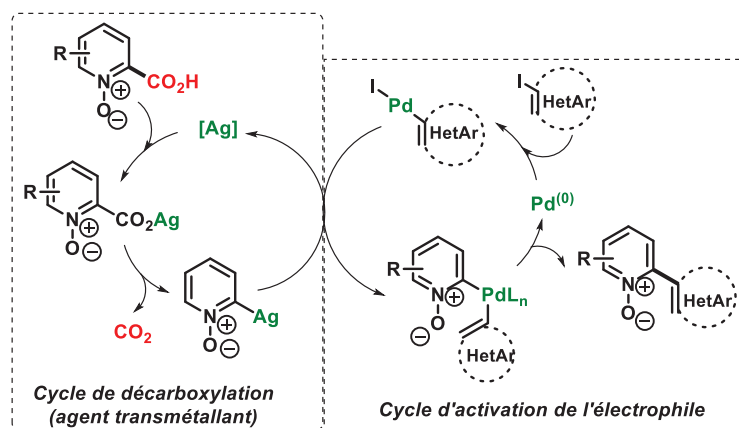


Schéma 99 : Cycle catalytique du couplage croisé direct décarboxylant sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I) de carboxyazine *N*-oxydée avec des (hétéro)arènes iodés

Par ailleurs, les calculs DFT de l'étape de métallation - décarboxylation ont montré que cette étape est plus aisée sous catalyse au cuivre par rapport à l'argent (11.0 kcal.mol⁻¹ pour le cuivre, et 25.6 kcal.mol⁻¹ pour l'argent). Or la catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I) favorise la séquence compétitive de proto-décarboxylation / arylation directe de la liaison C–H, tandis que celle au Pd(0) / Ag(I) permet le couplage selon une catalyse conventionnelle. Ainsi, cette étude constitue également une des rares démonstrations expérimentales de l'importance d'opérer une concomitance des deux cycles catalytiques pour éviter la réaction de compétitive de proto-décarboxylation des acides dans ce type de catalyse.

IV.3. - Etude d'une extension de la méthodologie d'arylation décarboxylation d'acides quinaldique et picolinique à la série 3-carboxyisoquinoléine *N*-oxydée : Application à la préparation d'un agent antitumoral 1-amino-3-aryle isoquinoléine

IV.3.a - Intérêt des structures isoquinoléines

Comme il a été mentionné en amont de ce manuscrit, les composés hétérocycliques représentent un fort intérêt en chimie organique car ceux sont des composés qui possèdent des activités biologiques remarquables. Les dérivés isoquinoléiques font partie d'une des plus grandes classes de produits naturels avec des diversités structurales variées ainsi que des activités biologiques importantes,¹²⁰ comme le montre le Schéma 100.

¹²⁰ (a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669 ; (b) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 444.

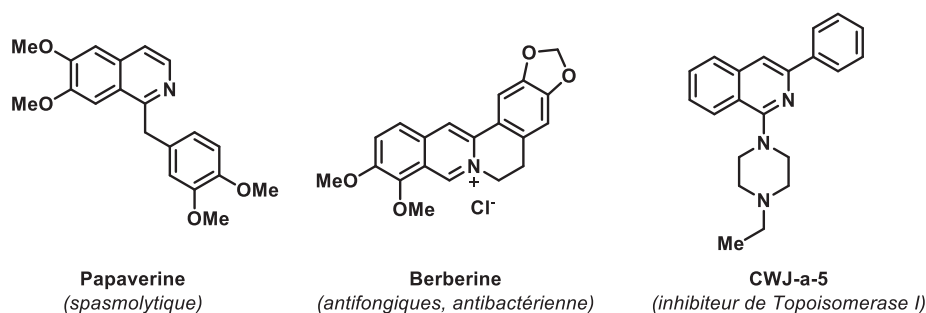


Schéma 100 : Exemple de composés isoquinoléiques polyfonctionnalisés d'intérêts

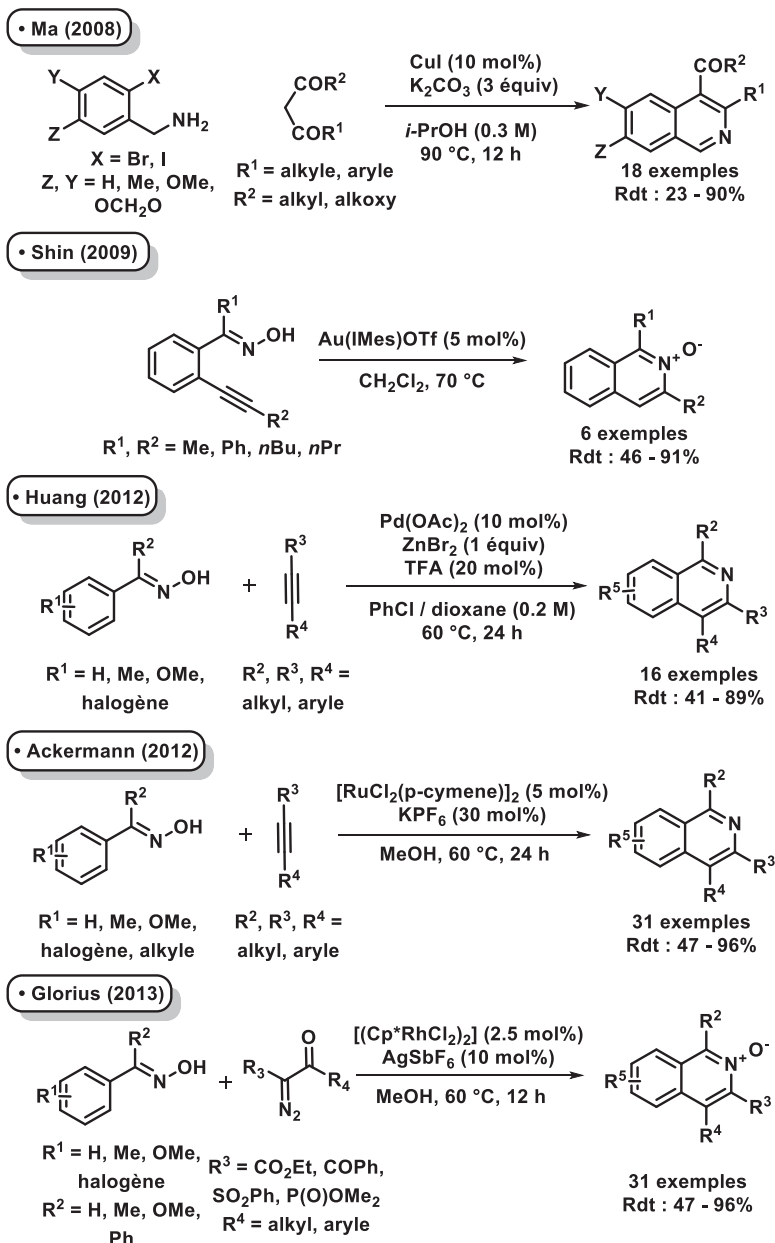
Lors de cette dernière décennie, avec le développement des méthodologies de fonctionnalisation, la synthèse de ces édifices polyfonctionnels suscite un regain d'intérêt. En effet, la chimie organométallique représente l'un des meilleurs outils de fonctionnalisation, permettant ainsi de palier les inconvénients des stratégies de synthèse déjà existantes.¹²¹

IV.3.b. - Etude bibliographique des réactions d'arylations des isoquinoléines

Plusieurs stratégies de synthèse des isoquinoléines fonctionnalisées impliquant la chimie organométallique sont recensées dans la littérature. Une première stratégie repose sur l'emploi de métaux de transition afin de réaliser des réactions de cyclisation intra- et intermoléculaire,¹²² dont les exemples apparaissent dans le Schéma 101.

¹²¹ (a) Cesati, R. R.; Katzenellenbogen, J. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3635 ; (b) Sotomayor, N.; Domnguez, E.; Lete, E. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4062.

¹²² (a) Li, B.; Pingxuan, J.; Hongban, Z.; Jianhui, H. *Synlett* **2013**, 24, 2431 ; (b) Yeom, H.-S.; Lee, Y.; Leeb, J.-E.; Shin, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4744 ; (c) Shi, Z.; Koester, D. C.; Boutladakis-Arapinis, M.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12204 ; (d) Kornhaaß, C.; Li, J.; Ackermann, L. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9190 ; (e) Wang, B.; Lu, B.; Jiang, Y.; Zhang, Y.; Ma, D. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2761.

Schéma 101 : Méthodologies de synthèse d'isoquinolines et d'isoquinolines *N*-oxydées

Bien que ces méthodologies soient performantes en termes de rendement, il est nécessaire de réaliser différentes étapes de synthèse afin d'obtenir le produit de départ préfonctionnalisé. De plus, l'utilisation de métaux sensibles à l'air rend la manipulation plus délicate, et il est même nécessaire d'utiliser une quantité stœchiométrique de métal dans certains cas. Une autre stratégie consiste en la fonctionnalisation directe du noyau isoquinoléique, activé par *N*-oxydation ou simple protonation, par des réactions d'arylation directes de la liaison C–H avec des partenaires de couplages préfonctionnalisés et non-préfonctionnalisés (Schéma 102).^{43c,87,116,123}

¹²³ (a) Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Kumaran, R. S.; Manickam, G. *Asian, J. Org. Chem.* **2014**, 3, 604 ; (b) Seiple, I. B.; Su, S.; Rodriguez, R. A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sobel, A. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13194.

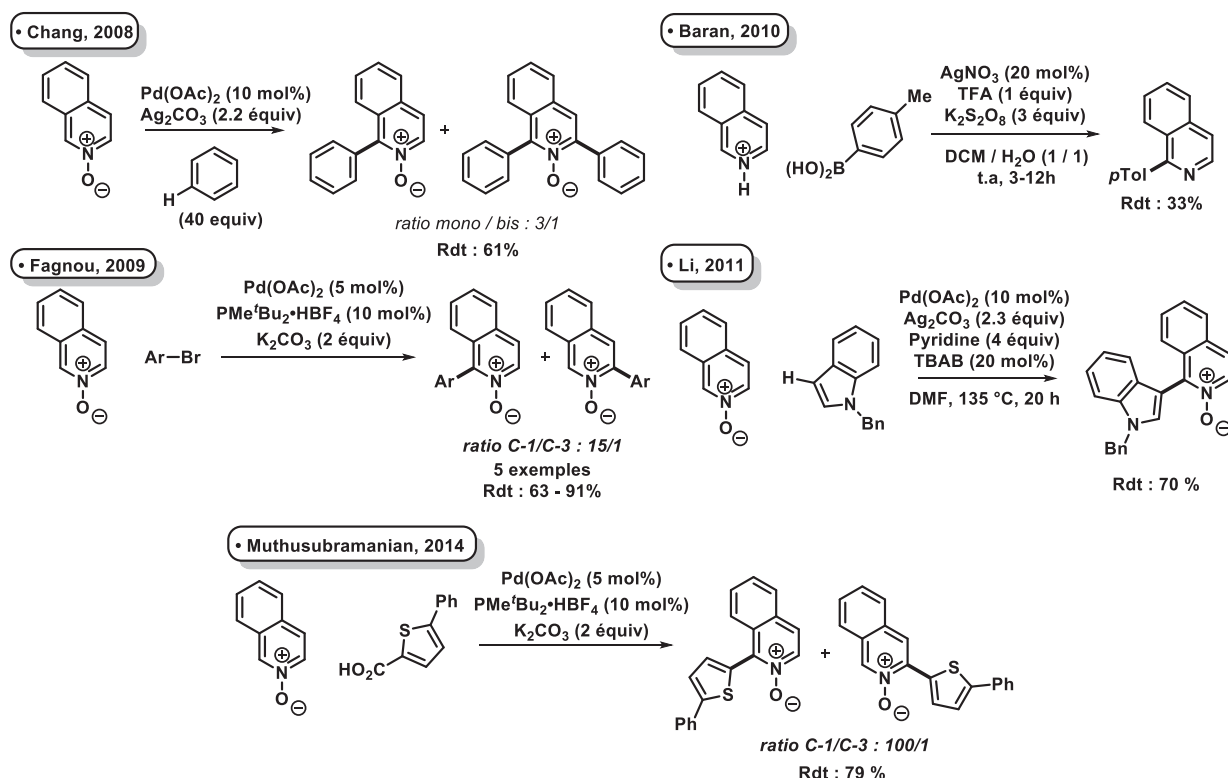


Schéma 102 : Méthodologies de fonctionnalisation directe de la liaison C-H en série isoquinoline *N*-oxydée et isoquinolinium

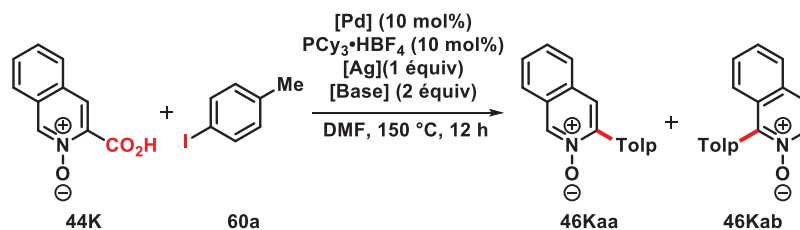
Pour l'ensemble des méthodologies développées, le couplage a lieu régiosélectivement en position 1 de l'isoquinoléine *N*-oxydée. De façon surprenante, malgré les différents exemples recensés dans la littérature, il n'existe aucune méthodologie de fonctionnalisation directe de la liaison C-H de position 3 de l'isoquinoléine. Forts de notre expertise en couplage croisé direct décarboxylant, il nous est paru important de développer une première méthodologie d'arylation directe de la position 3 des isoquinoléines à partir de l'acide 3-isoquinoléique *N*-oxydé. Cette stratégie intervient dans le contexte général d'ouverture de l'espace chimique de fonctionnalisation des hétérocycles à des positions inhabituellement atteintes avec les stratégies de couplage croisé.

IV.3.c. - Etude préliminaire de la réaction de couplage croisé direct décarboxylant de la 3-carboxyisoquinoléine N-oxydé avec des halogénoarènes

En se basant sur l'expertise acquise en série 2-carboxyazine *N*-oxydée, nous nous sommes tournés immédiatement vers une catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I) pour le développement des réactions de couplage décarboxylant des acides 3-isoquinoléines *N*-oxydés.

Le premier essai d'arylation de **44K** a donc été réalisé en utilisant la catalyse PdBr₂ / Ag₂CO₃ / Cs₂CO₃ avec le 4-iodotoluène **60a**, dans le 1,4-dioxane (Tableau 6, entrée 1). Un rendement modeste de 32% en produit isoquinoléine *N*-oxydé **46Ka** a été obtenu et de plus, deux régioisomères ont été

identifiés, dans un ratio 4 :1 en faveur de produit arylé en position 3. Ce résultat démontre que la catalyse coopérative Pd(0) / Ag (I) est cinétiquement plus rapide que le processus de proto-décarboxylation / arylation directe de la liaison C–H, qui a lieu sélectivement en position 1.



Entrée	[Pd]	Base	[Ag] (equiv)	Solvant	Rdt [%] (ratio 46Kaa : 46Kab)
1	PdBr ₂	Cs ₂ CO ₃	Ag ₂ CO ₃ (1.0)	1,4-dioxane	32 (4/1)
2	PdBr ₂	Cs ₂ CO ₃	Ag ₂ CO ₃ (1.0)	DMF	25 (>99/1)
3	PdBr ₂	K ₂ CO ₃	Ag ₂ CO ₃ (1.0)	DMF	91 (>99/1)
4	PdBr ₂	KOAc	Ag ₂ CO ₃ (1.0)	DMF	8 (1:4)
5	PdBr ₂	K ₂ CO ₃	AgOAc (1.0)	DMF	6 (1:4)
6	PdBr ₂	K ₂ CO ₃	Ag ₂ O (1.0)	DMF	61 (>99:1)
7	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	Ag ₂ CO ₃ (1.0)	DMF	62 (>99:1)
8	Pd(acac) ₂	K ₂ CO ₃	Ag ₂ CO ₃ (1.0)	DMF	19 (>99:1)
9	PdBr ₂	K ₂ CO ₃	Ag ₂ CO ₃ (0.5)	DMF	44 (>99:1)

Tableau 6 : Optimisation des conditions opératoires pour le couplage croisé direct décarboxylant d'acide carboxyisoquinoline *N*-oxydé

En partant du constat que le milieu réactionnel était inhabituellement hétérogène, en raison de la très faible solubilité de l'acide isoquinoléique *N*-oxydé **44K** dans le 1,4-dioxane, nous avons réalisé la réaction dans un solvant plus polaire, le DMF (Tableau 6, entrée 2). Bien que le rendement soit plus faible que celui obtenu dans le 1,4-dioxane, la formation d'un seul régioisomère a été observée, correspondant au produit d'arylation **46Kaa**, arylé en lieu et place de la fonction acide carboxylique. Pour la suite, nous avons constaté que le seul remplacement du carbonate de césium par le carbonate de potassium permet d'obtenir une conversion complète et un excellent rendement de 91% en isoquinoléine *N*-oxydée arylé **46Kaa**, sans aucune trace du régioisomère **46Kab** (Tableau 6, entrée 3). Il est intéressant de noter que l'utilisation d'une base plus faible comme l'acétate de potassium induit une chute drastique de rendement ainsi qu'une inversion complète de la régiosélectivité pour la position 1 (Tableau 6, entrée 4). Le même résultat a été obtenu lors du changement de la source d'argent, lorsque le carbonate d'argent est remplacé par de l'acétate d'argent (Tableau 6, entrée 5). Par

ailleurs, d'autres sources de palladium ont conduit également à une perte de réactivité (Tableau 6, entrées 7 - 9).

IV.3.d. - Etude du couplage croisé décarboxylant de la 3-carboxyisoquinoléine *N*-oxydée sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I) avec des halogénoarènes

Nous avons ensuite soumis l'acide 3-isoquinoléique *N*-oxydé **44K** à différents iodoarènes comme partenaires de couplage, porteurs de groupements électroattracteurs et donneurs, tels que des groupements OMe, CF₃ ou NO₂, et les atomes de chlore et de fluor, conduisant aux isoquinoléines 3-arylées **46Ke**, **46Kf**, **46Kh**, **46Kn**, **46Ki** et **46Kq** avec des rendements satisfaisants (Schéma 103). Il est intéressant de noter que la réaction tolère la présence de la fonction carboxylate d'éthyle, menant au produit **46Kr**, ainsi obtenu avec un rendement de 70%.

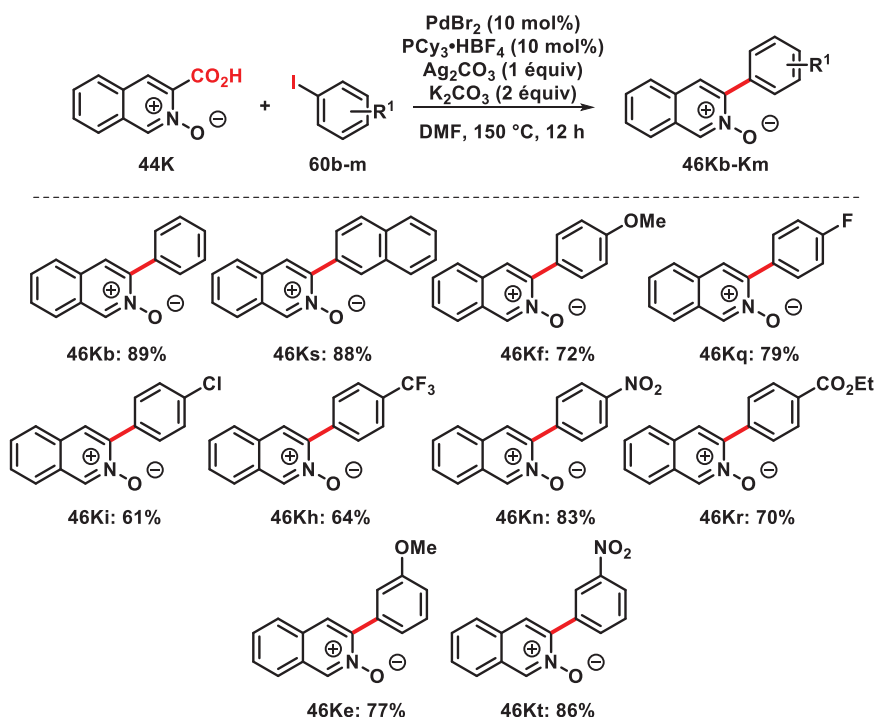


Schéma 103 : Couplage croisé direct décarboxylant de la 3-carboxyisoquinoléine *N*-oxydée sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I) avec des iodoarènes

Par contre, la méthodologie est inefficace pour le couplage d'iodoarènes *ortho*-substitués en raison d'un encombrement stérique trop important puisque les couplages réalisés avec les deux groupements méthoxy et méthyle, et ainsi que l'atome de fluor ont échoué. De même, un essai d'introduction de la 3-iodopyridine n'a pas été concluant (Schéma 104).

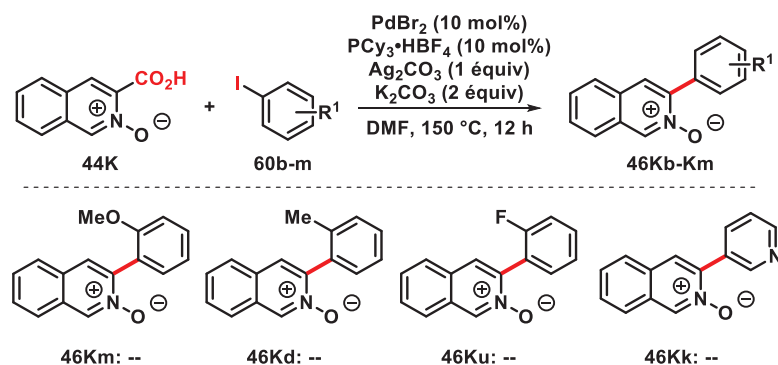


Schéma 104 : Couplage croisé direct décarboxylant de l'acide 3-isoquinoléine *N*-oxydée sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I)

Il faut noter que pour l'ensemble de ces réactions, le régioisomère arylé en position 1 n'a pas été détecté, ce qui montre la robustesse de la méthodologie en terme de sélectivité. Il démontre également que la réaction procède exclusivement selon une catalyse Pd(0) / Ag(I) conventionnelle.

Pour valoriser cette méthodologie, une stratégie de synthèse pour l'obtention d'un composé aux propriétés antitumorales, inhibiteur de topoisomérases I ou II, a été étudiée (Schéma 105).¹²⁴

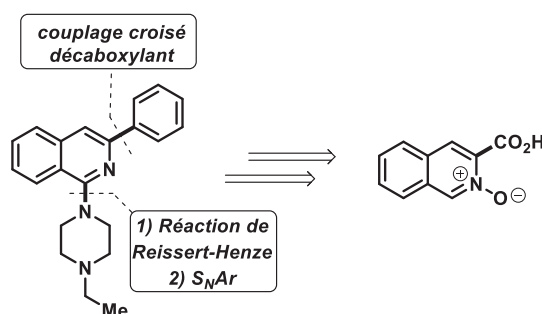


Schéma 105 : Isoquinoline 1,3-disubstituée d'intérêt thérapeutique

Le plan synthétique étudié envisage à partir de l'acide 3-isoquinoléine *N*-oxydé successivement l'arylation directe décarboxylante, puis la chloration de la position 1 et l'introduction finale de la pipéridine. La première réaction d'arylation décarboxylante a été effectuée avec un bon rendement de 89% en appliquant la méthodologie développée. La 3-phényl isoquinoléine *N*-oxydée **46Kb** a ensuite été traitée par du POCl_3 permettant le transfert de type Reissert d'un atome de chlore sur la position 1 avec réduction de l'atome d'azote. La 1-chloro-3-phényl-isoquinoléine **61** est ainsi isolée avec un rendement de 53%. La dernière étape d'amination a été réalisée par simple chauffage au micro-onde pendant 1h de la 1-chloro-3-phényl isoquinoléine avec la *N*-éthyle pipéridine.

¹²⁴ Tropsha, A.; Golbraikh, A.; Cho, W.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 2397.

L'isoquinoléine désirée **62** a été finalement préparée avec un rendement global de 28% sur 3 étapes réactionnelles à partir de la 3-carboxyisoquinoléine *N*-oxydée (Schéma 106).

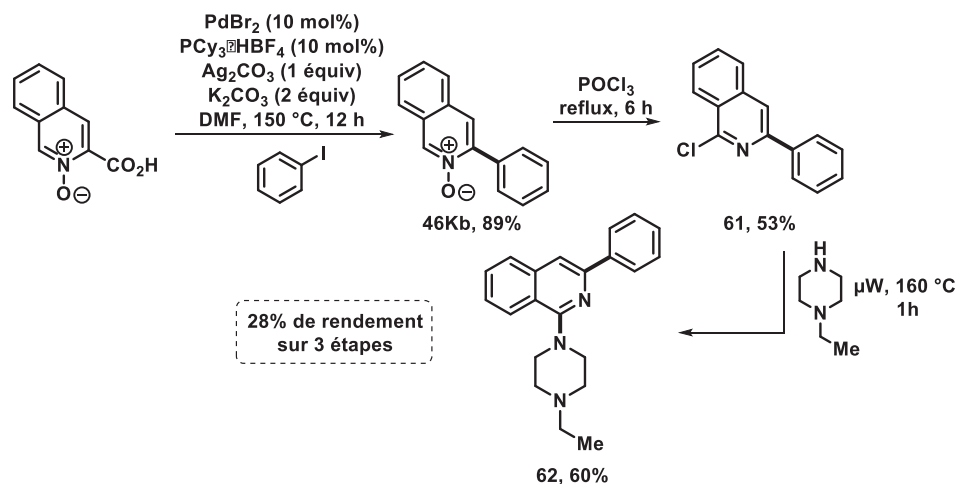


Schéma 106 : Chemin synthétique pour la synthèse du composé 5

V. - Etude de la réaction de couplage croisé décarboxylant deshydrogénant d'acides 2-carboxyazines *N*-oxydés avec les 1,3-diazoles et hétéroaromatiques π -excédentaires catalysée par le palladium et assistée par l'argent

Suite aux précédentes évaluations des acides picoliniques *N*-oxydés dans les réactions de couplages croisés directs décarboxylants catalysées par le palladium et assistées par l'argent avec les halogénoarènes, nous avons décidé d'étendre l'étude à l'utilisation de partenaires de couplage hétérocycliques π -excédentaires tels que les 1,3-diazoles, le thiophène ou le furane.

Ainsi le challenge principal résidait dans le remplacement de l'étape d'addition oxydante catalysée par le palladium par un processus de palladation catalytique des hétérocycles qui est de manière générale plus énergétique (Schéma 107).

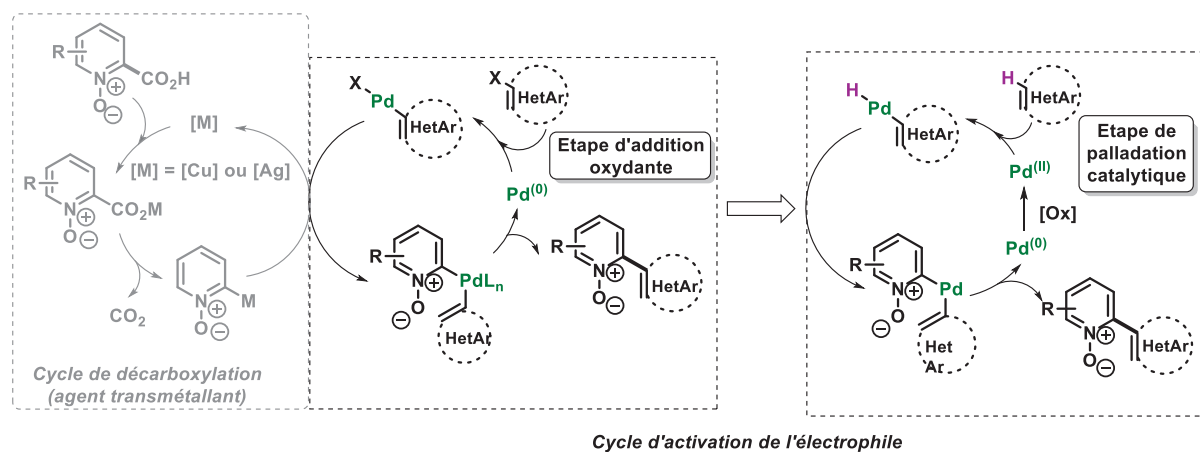


Schéma 107 : Cycle catalytique de l'activation de l'espèce électrophile catalysée par le palladium

En outre, comme nous l'avons décrit dans la partie introductive de ce manuscrit, plusieurs méthodologies de couplages croisés déshydrogénants des azines *N*-oxydées avec le thiophène et les 1,3-diazoles ont été décrites par les équipes de You et Li (cf chapitre 1, page 41). Ainsi, là encore, le principal processus compétitif au couplage croisé décarboxylant / oxydant réside dans la séquence de proto-décarboxylation / arylation directe de la liaison C–H (Schéma 108, Voie B en bleu). Toutefois, l'expérience acquise lors de l'étude précédente des couplages croisés décarboxylants avec les iodoarènes a montré que cette voie compétitive dépend essentiellement de la production de dérivés *N*-oxydés *via* une réaction de protodécarboxylation qui est limitée dès lors que les deux cycles de catalyse sont concomitants. Par conséquent, l'étude préliminaire a été dirigée vers l'utilisation des thiophènes et 1,3-thiazoles, afin de favoriser l'étape de palladation par métallation – déprotonation concertée assistée par une base. Une seconde limitation potentielle du processus de couplage provient de la réaction d'homocouplage de l'hétérocycle, qui peut se produire dans des conditions opératoires oxydantes (Schéma 108, Voie C en vert).

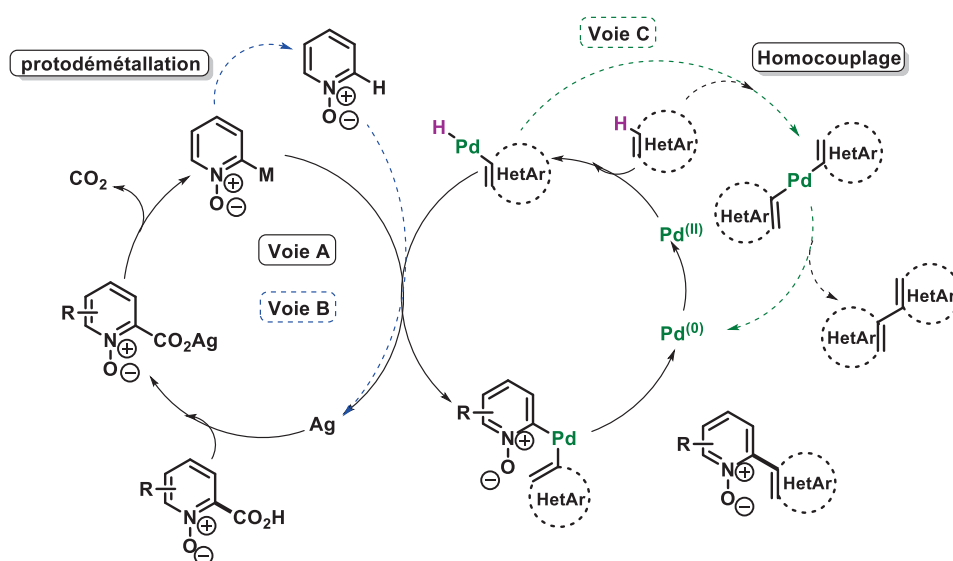


Schéma 108 : Cycle catalytique de la réaction de couplage croisé décarboxylant / déshydrogénant de type C–CO₂H / C–H

V.1. - Etude préliminaire et détermination des conditions catalytiques optimales

V.1.a. - En série thiophénique

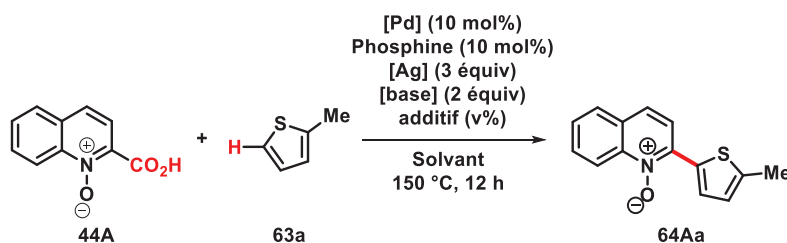
Pour un premier essai de couplage de l'acide 2-carboxyquinoléique *N*-oxylé **44A** avec le 2-méthyl thiophène **63a**, nous avons employé de façon stricte la catalyse optimisée pour le couplage avec les iodoarènes. Toutefois un excès de carbonate d'argent a été immédiatement employé car il

intervient à la fois dans le processus de décarboxylation – métallation mais aussi dans le processus de réoxydation du palladium.

Dans ce cas, le produit de couplage **64Aa** a été isolé avec un rendement de 25% (Tableau 7, entrée 1). Nous avons constaté par la suite que l'ajout d'un co-solvant, le DMSO, permet d'obtenir le produit de couplage **64Aa** avec un rendement plus significatif de 45% (Tableau 7, entrée 2). Il est supposé que ce dernier améliore significativement le processus de réoxydation du palladium libéré au degré d'oxydation zéro, mais apporte également une stabilisation de l'intermédiaire palladié au cours de la réaction.¹⁰⁴ L'augmentation de la quantité de DMSO (30 %v) n'apporte pas d'amélioration (Tableau 7, entrée 3). Par contre, la substitution du DMSO par la pyridine est pénalisante (Tableau 7, entrée 4).

Le changement de palladium (Tableau 7, entrée 5) et l'utilisation de quelques phosphines basiques telles que la PPh₃ et la BINAP (Tableau 7, entrées 6 - 7) nous ont conduit à conserver la paire PdBr₂ / PCy₃•HBF₄.

Par ailleurs, la suppression de la phosphine (Tableau 7, entrées 8 - 9) ne conduit pas à une perte totale de réactivité puisque le produit bis-hétéroarylé **64Aa** a été obtenu avec un rendement de 29%. De même, la substitution de la base Cs₂CO₃ par K₂CO₃ fournit un rendement similaire.



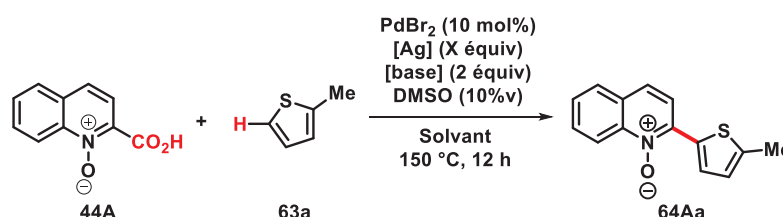
Entrée	[Pd]	Phosphine	[Ag]	[base]	Additif (%v)	Solvant	Rdt (%)
1	PdBr ₂	PCy ₃ •HBF ₄	Ag ₂ CO ₃	Cs ₂ CO ₃	--	1,4-dioxane	25
2	PdBr ₂	PCy ₃ •HBF ₄	Ag ₂ CO ₃	Cs ₂ CO ₃	DMSO (10)	1,4-dioxane	45
3	PdBr ₂	PCy ₃ •HBF ₄	Ag ₂ CO ₃	Cs ₂ CO ₃	DMSO (30)	1,4-dioxane	44
4	PdBr ₂	PCy ₃ •HBF ₄	Ag ₂ CO ₃	Cs ₂ CO ₃	Pyridine (20)	1,4-dioxane	26
5	Pd(OAc) ₂	PCy ₃ •HBF ₄	Ag ₂ CO ₃	Cs ₂ CO ₃	DMSO (10)	1,4-dioxane	18

6	PdBr ₂	PPh ₃	Ag ₂ CO ₃	Cs ₂ CO ₃	DMSO (10)	1,4-dioxane	31
7	PdBr ₂	BINAP	Ag ₂ CO ₃	Cs ₂ CO ₃	DMSO (10)	1,4-dioxane	15
8	PdBr ₂	--	Ag ₂ CO ₃	Cs ₂ CO ₃	DMSO (10)	1,4-dioxane	29
9	PdBr ₂	--	Ag ₂ CO ₃	K ₂ CO ₃	DMSO (10)	1,4-dioxane	32

Tableau 7 : Optimisation des conditions opératoires pour la réaction de couplage croisé décarboxylant / déshydrogénant en série acide quinaldique *N*-oxydé

A ce stade nous nous sommes tournés vers le remplacement de la paire source d'argent / base sans ajout de co-ligand dans un premier temps. De façon intéressante, l'emploi d'acétate d'argent permet d'obtenir une légère augmentation des performances de la réaction puisque le produit bis-hétéroarylé **64Aa** a été isolé avec un rendement de 50% (Tableau 8, entrée 1). Le remplacement de la base carbonatée par une base acétate s'est révélé adéquat, permettant la production d'unités bis-hétéroarylées **64Aa** avec des rendements compris entre 61 et 63% (Tableau 8, entrées 2 - 4). Une augmentation de la quantité d'acétate d'argent n'a apporté qu'une légère augmentation du rendement qui atteint 69% (Tableau 8, entrée 5). Deux essais supplémentaires ont été réalisés en employant deux phosphines (Tableau 8, entrées 6 - 7), conduisant à une chute du rendement. De même, l'emploi de DMF ou de DME à la place du 1,4-dioxane n'a pas été satisfaisant (Tableau 8, entrées 9 - 10).

Au vu de ces résultats, la principale limitation est due à la réaction compétitive d'homocouplage du dérivé thiophénique issu du processus de double palladation (voir Schéma 108, Voie C en vert).



Entrée	Phosphine	[Ag] (eq)	[base]	Solvant	Rdt (%)
1	--	AgOAc (3)	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	50
2	--	AgOAc (3)	CsOAc	1,4-dioxane	61
3	--	AgOAc (3)	KOAc	1,4-dioxane	60

4	--	AgOAc (3)	KOPiv	1,4-dioxane	63
5	--	AgOAc (4)	KOPiv	1,4-dioxane	69
6	PCy ₃ •HBF ₄	AgOAc (3)	KOAc	1,4-dioxane	41
7	dcpe	AgOAc (3)	KOAc	1,4-dioxane	42
8	--	AgOAc (4)	CsOAc	DMF	50
9	--	AgOAc (4)	CsOAc	1,2-DME	31

Tableau 8 : Optimisation des conditions opératoires pour la réaction de couplage croisé décarboxylant / déshydrogénant en série acide quinaldique *N*-oxydé

De façon intéressante, les conditions expérimentales ont permis également le couplage de l'acide 2-carboxyquinoléinique *N*-oxydé **44A** avec deux autres thiophènes, *n*-butylé et chloré en position 2 (Schéma 109).

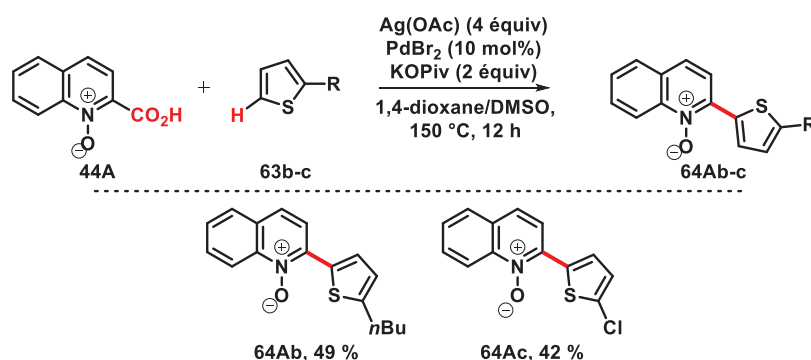


Schéma 109 : Couplage croisé décarboxylant / déshydrogénant de l'acide quinaldique *N*-oxydé avec deux dérivés thiophéniques

A ce stade et suite à ce succès, l'acide picolinique **44C** a été immédiatement évalué en utilisant le même protocole expérimental. Un premier essai s'est révélé tout de suite concluant, bien qu'un rendement plus modeste de 52% en produit de couplage **64Ca** ait été obtenu. La principale limitation reste la formation du produit d'homocouplage du dérivé thiophénique. Là encore, les dérivés 2-chloro et 2-*n*butyle thiophènes demeurent des partenaires de couplage viables puisque les produits bis-hétérocycles correspondants **64Cb** et **64Cc** ont été obtenus avec des rendements de 43 et 35% respectivement (Schéma 110).

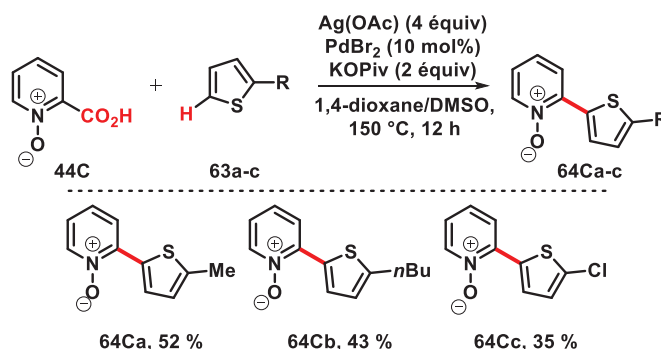


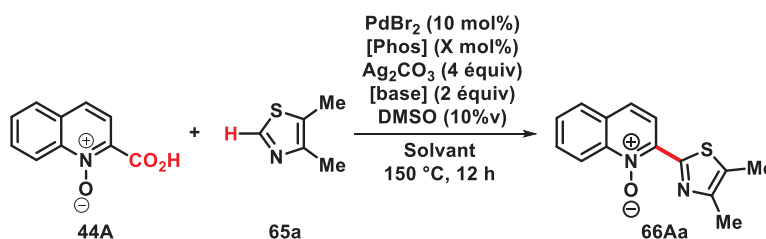
Schéma 110 : Couplage croisé décarboxylant / déshydrogénant de l'acide picolinique *N*-oxydé avec des dérivés thiophéniques

V.1.b. - Couplage du 3,4-diméthyle thiazole

Pour compléter cette étude préliminaire d'évaluation des 2-carboxyazines *N*-oxydées dans le couplage croisé décarboxylant / oxydant avec une large gamme d'hétérocycles, nous nous sommes tournés pour une première évaluation vers l'utilisation du 4,5-diméthyle thiazole **65a** comme partenaire de couplage.

Contrairement à la série thiophénique précédemment évaluée, l'emploi du protocole standard de couplage décarboxylant des dérivés halogénés en utilisant un excès de carbonate d'argent s'est révélé cette fois d'emblée performant. Dans ce cas, le produit de couplage **66Aa** a été obtenu avec un rendement de 41% (Tableau 9, entrée 1). Par contre, l'emploi d'un ligand n'est pas indispensable puisqu'un rendement similaire de 44% a été obtenu sans la PCy₃•HBF₄ (Tableau 9, entrée 2). Finalement, le changement de la base CS₂CO₃ par le K₂CO₃ s'est avéré plus adéquat, notamment lorsqu'il est employé sans co-ligand. Dans ce cas, le produit de couplage **66Aa** a été isolé avec un rendement de 59% (Tableau 9, entrée 3).

Etonnamment, la paire acétate d'argent / pivalate de potassium n'a pas été concluante cette fois puisque le produit de couplage a été obtenu avec un rendement de 45% (Tableau 9, entrée 4). Cette fois également, le solvant a peu d'influence sur l'efficacité de la réaction car dans le DMF le rendement en produit couplé est de 57% (Tableau 9, entrée 5).



entrée	[Phos]	Base	Solvent	Rdt (%)
1	PCy ₃ •HBF ₄ (10)	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	41
2	--	Cs ₂ CO ₃	1,4-dioxane	44
3	--	K ₂ CO ₃	1,4-dioxane	59
4	--	KOPiv	1,4-dioxane	45
5	--	K ₂ CO ₃	DMF	57

Tableau 9 : Optimisation des conditions de couplage croisé décarboxylant / déshydrogérant de l'acide quinaldique *N*-oxydé avec le 3,4-diméthyle thiazole

Les conditions catalytiques optimales ont ensuite été évaluées pour le couplage de l'acide picolinique *N*-oxydé **44C** avec le 4,5-diméthyle thiazole **65a**. Le produit d'hétéroarylation **66Ca** est acquis avec un rendement de 27%, et le principal produit obtenu identifié est le produit d'homocouplage bis-thiazolique. (Schéma 111).

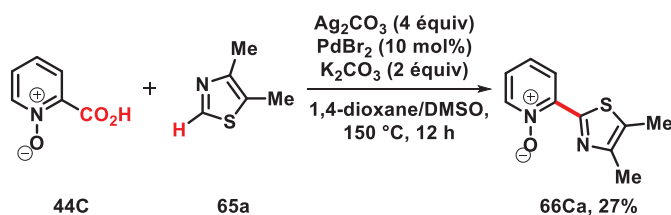


Schéma 111 : Couplage croisé décarboxylant / déshydrogérant de l'acide picolinique *N*-oxydé avec le 3,4-diméthyle thiazole

A ce stade, nous avons voulu évaluer le degré de compétition entre les deux processus de couplage croisé décarboxylant / oxydant et de proto-décarboxylation / couplage déshydrogérant de type C–H / C–H. Pour cela, nous avons déterminé dans un premier temps la performance des conditions catalytiques optimisées pour réaliser la réaction de couplage oxydant de la quinoléine *N*-oxydée **47A** avec le 2-méthyl thiophène **63a** et le 3,4-diméthyle thiazole **65a**. Ces deux expériences montrent que la réaction de couplage oxydant de type C–H / C–H est peu efficace dans les conditions catalytiques utilisées, laissant supposer que le processus de couplage croisé décarboxylant / déshydrogérant est prépondérant (Schéma 112).

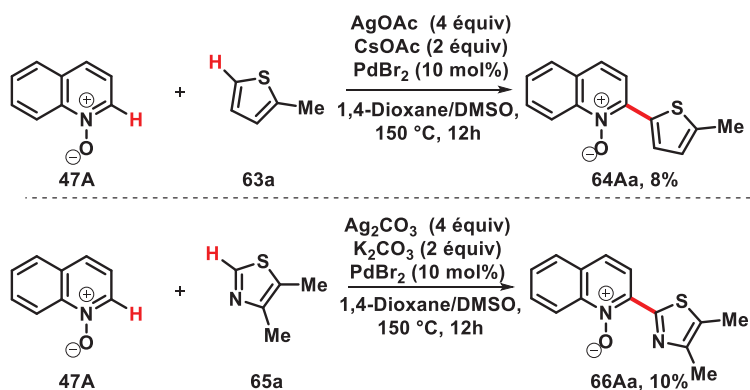


Schéma 112 : Evaluation des deux conditions opératoires optimisées pour l'arylation directe de la liaison C–H de la quinoléine *N*-oxydée

Afin de valoriser cette hypothèse, nous avons entrepris le couplage des acides picoliniques *N*-oxydés substitués en position 5, car, comme nous l'avons souligné précédemment, (partie III.2.c.γ, page 66), les deux processus conduisent à deux produits de couplage différents, un premier est issu de l'hétéroarylation en lieu et place de la fonction acide carboxylique, tandis que l'autre conduit au produit hétéroarylé en position 2. Malheureusement, les différentes tentatives de couplage des acides picoliniques *N*-oxydés méthoxylés et chlorés en position 5 sont restées infructueuses.

Par ailleurs, concernant l'activation de l'hétérocycle par le palladium et assistée par une base, un mécanisme de déprotonation – métallation concertée peut être évoqué. Ce dernier est parfaitement en accord avec nos observations expérimentales, car nos deux bases de choix sont l'acétate et le carbonate, connues pour leurs performances lors du processus d'arylation directe de la liaison C-H *via* ce type de mécanisme et basé sur nos observations et celles du docteur Henri Doucet de l'université de Rennes (Schéma 113).

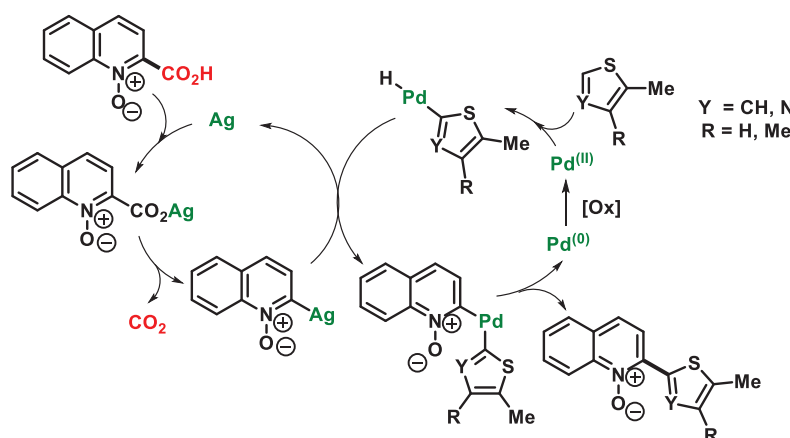


Schéma 113 : Cycle catalytique de la réaction de couplage décarboxylant / déshydrogénant de l'acide quinaldique *N*-oxydé

En conclusion, cet axe de recherche représente une étude préliminaire vers la mise au point d'un protocole général de couplage décarboxylant / oxydant de type C–CO₂H / C–H des acides quinoléiques et picoliniques *N*-oxydés avec une large gamme d'azoles. Pour cela, il reste à étudier le couplage de plusieurs dérivés 1,3-diazoliques ainsi que les dérivés furaniques. En outre, la méthodologie devra être étendue aux dérivés d'acides 3-carboxyisoquinoléine *N*-oxydés, pour proposer le premier couplage décarboxylant / oxydant de type C–CO₂H / C–H dans cette série hétérocyclique.

VI. - Conclusion

Pour le développement des réactions d'arylation décarboxylante sélectives des 2-carboxyazines en lieu et place de la fonction acide carboxylique, nous avons choisi une activation par oxydation.

La plus-value apportée par l'étape de décarboxylation – métallation a été évaluée par calculs DFT, et ces derniers ont révélé que cette étape est particulièrement favorisée sous catalyse au cuivre (11 kcal.mol⁻¹) par rapport à la catalyse à l'argent (25.6 kcal.mol⁻¹, Schéma 114).

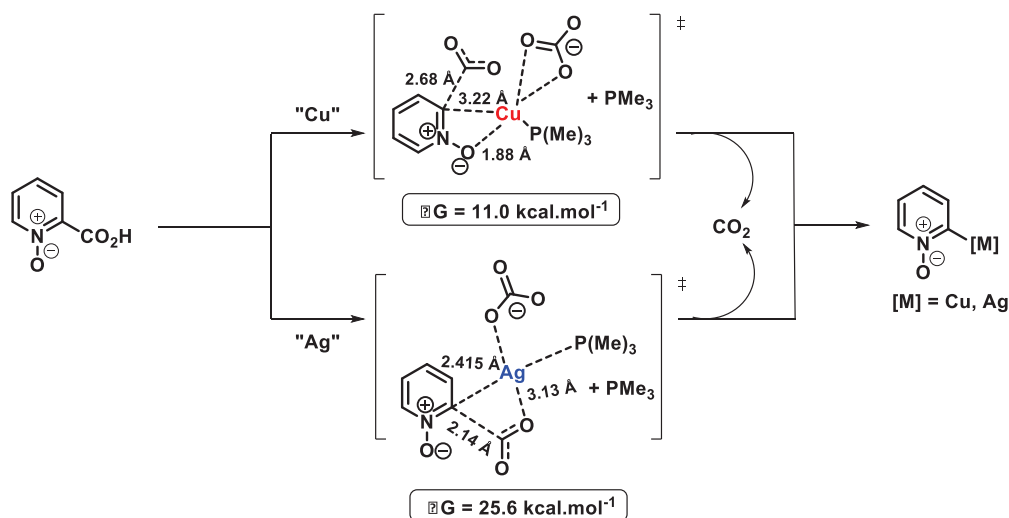


Schéma 114 : Energies d'activation du processus de décarboxylation – métallation au cuivre et à l'argent calculées par DFT

Une différence notable des deux catalyses Pd(0) / Cu(I) et Pd(0) / Ag(I) a été observée en terme d'efficacité et de rendement, et ce en faveur de la catalyse Pd(0) / Ag(I) pour l'hétéroarylation et notamment la sélectivité en lieu et place de la fonction acide carboxylique (Schéma 115).

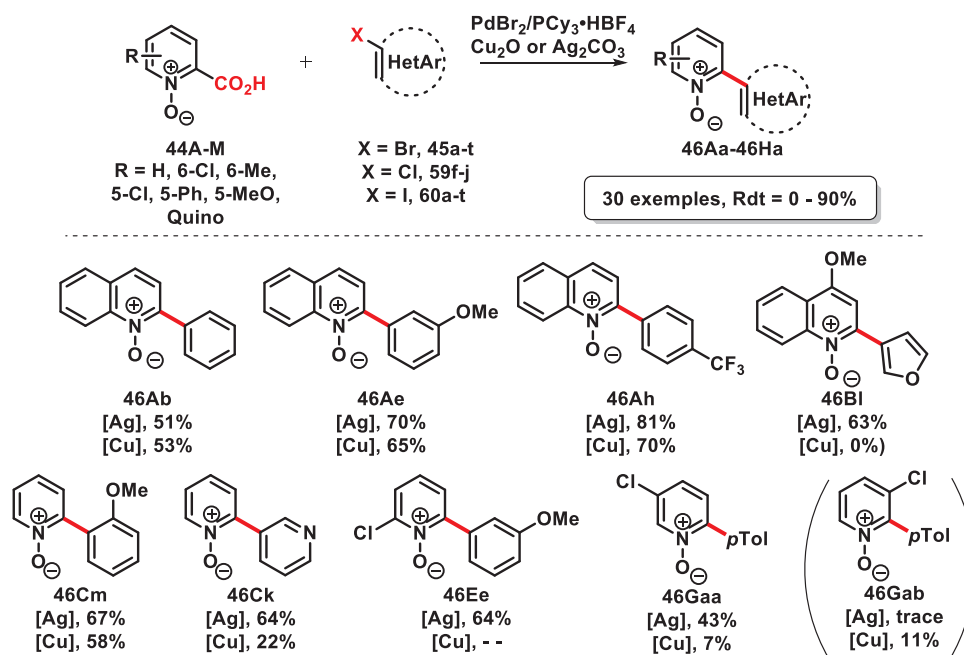


Schéma 115 : Couplage croisé décarboxylant de carboxyazines *N*-oxydées avec des halogénoarènes sous bis catalyse Pd(0) / Cu(I) et Pd(0) / Ag(I)

Ainsi d'un point de vue mécanistique, il est apparu que les performances de la catalyse au cuivre pour l'étape de clé de décarboxylation – métallation s'avèrent en définitive pénalisantes pour la réaction de couplage en série azine *N*-oxydée. En effet, sur la base des travaux de Gooßen, les énergies d'activation de l'étape de transmétallation sont de l'ordre de 20 kcal.mol⁻¹. Ainsi, il apparaît que la co-catalyse au cuivre induit une accumulation de l'intermédiaire hétéroaryle cuivre, ce qui exalte la cinétique de la réaction compétitive de protonation. Ces travaux constituent donc une première démonstration expérimentale de l'importance de la synchronisation des deux cycles catalytiques en catalyse coopérative bis-métallique.¹²⁵ L'étude du couplage décarboxylant des acides 2-carboxyquinaldiques et pyridiniques *N*-oxydés a finalement révélé que seule la catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I) permettrait de favoriser la catalyse conventionnelle (Schéma 116, Cycles A et C). En effet, nous avons constaté que la catalyse coopérative Pd(0) / Cu(I) opère d'avantage et notamment en série acide picolinique *N*-oxydé par une séquence de proto-décarboxylation / arylation directe de la liaison C–H de l'azine *N*-oxydée générée (Schéma 116, Cycles B et C).

¹²⁵ Rouchet, J.-B.; Schneider, C.; Splitz, C.; Lefèvre, J.; Dupas, G.; Fruit, C.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3160.

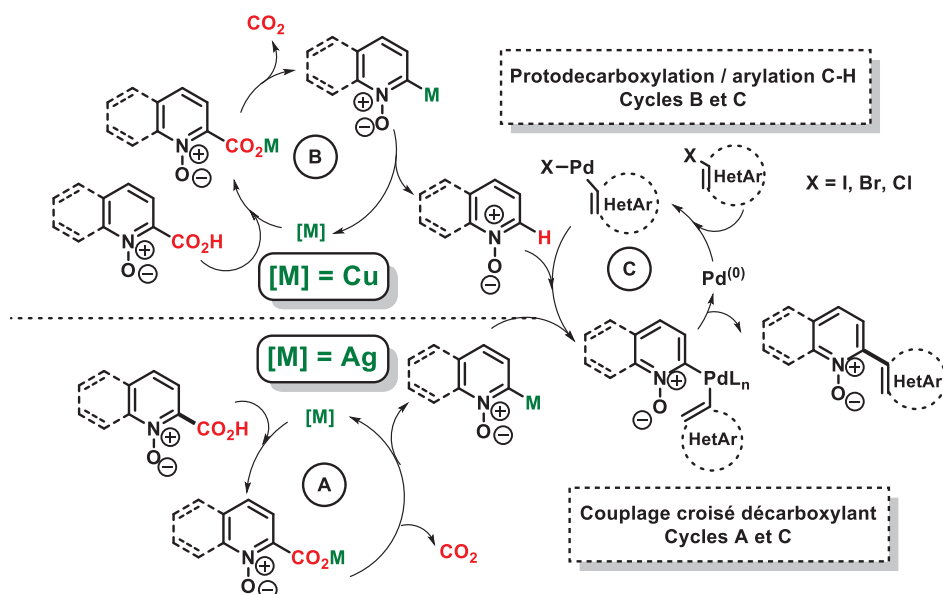
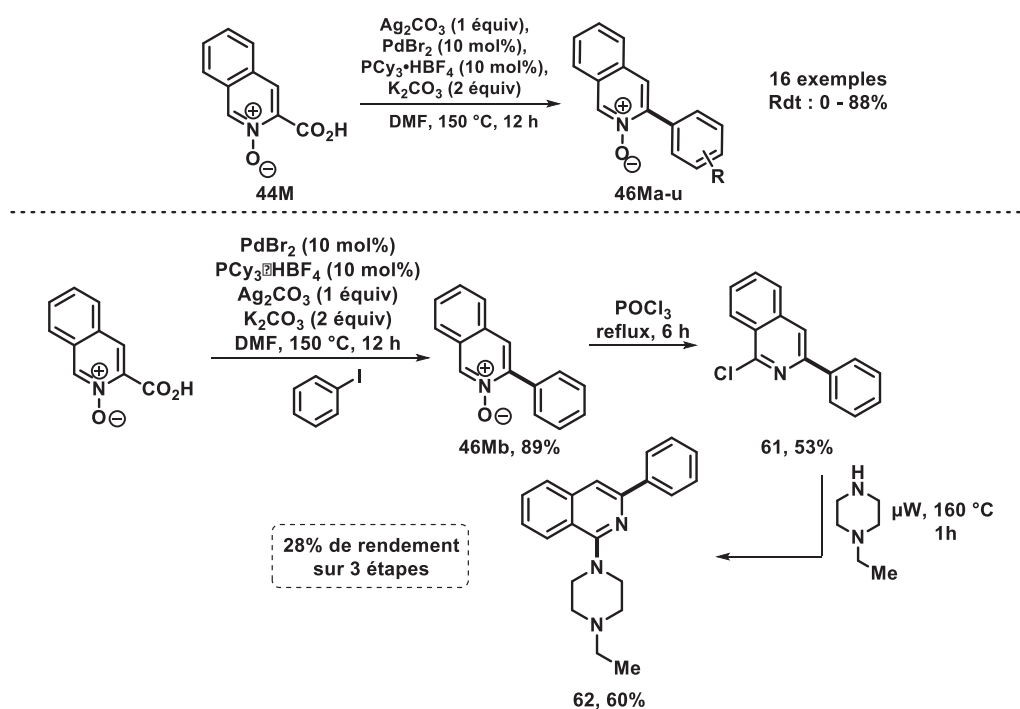


Schéma 116 : Cycle catalytique de la réaction de couplage croisé direct décarboxylant en série 2-carboxyazine *N*-oxydée

La méthodologie de couplage croisé décarboxylant sous catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I) a pu être ensuite étendue avec succès à la série acide 3-isoquinoléine *N*-oxydée. Mais celle-ci s'est révélée moins générale notamment pour l'hétéroarylation et le couplage des dérivés iodoarènes *ortho*-substitués. Cette méthodologie a été appliquée notamment pour la préparation d'une isoquinoléine **62** substituée en positions 3 et 1, aux propriétés antitumorales (Schéma 117).¹²⁶



¹²⁶ Rouchet, J.-B.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5919.

Schéma 117 : Arylation de l'acide 3-isoquinoléine *N*-oxydé avec des iodoarènes et synthèse d'une isoquinoléine 1,3-disubstituée

En dernier lieu, une seconde étude d'extension de la méthodologie d'arylation décarboxylante des acides 2-carboxyazines *N*-oxydés avec les dérivés halogénés a été réalisée, avec l'utilisation d'hétéroaryles non-préfonctionnalisés comme partenaires de couplage. L'enjeu réside dans le remplacement de l'étape d'addition oxydante par un processus de palladation catalytique de l'hétérocycle (Schéma 118).

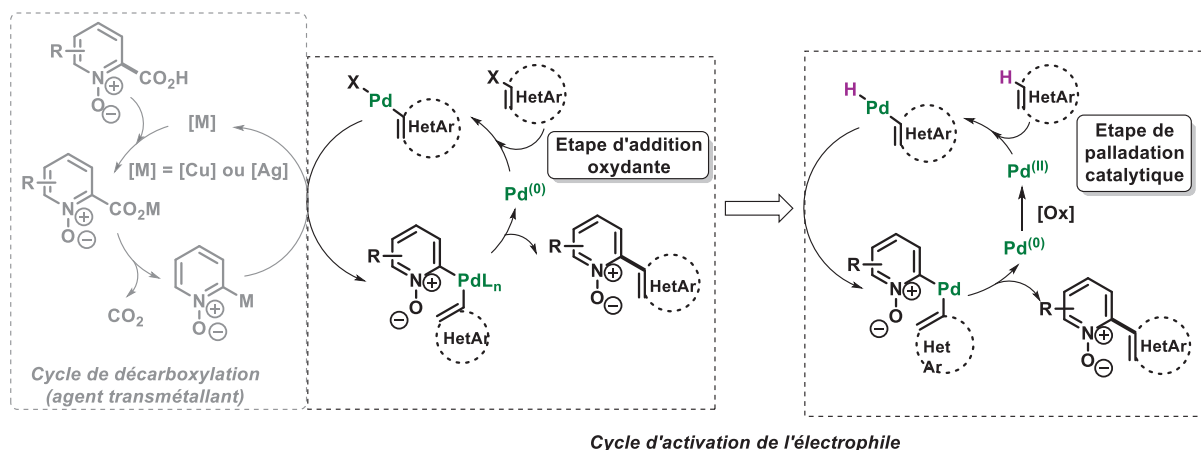
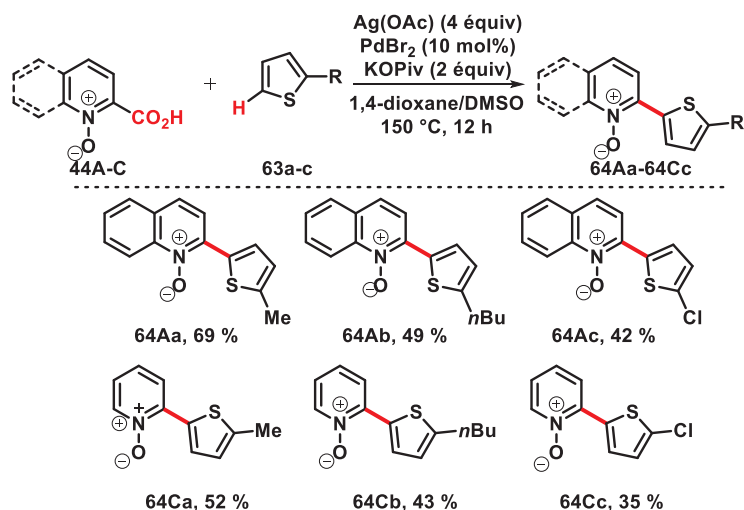


Schéma 118 : Cycle catalytique de l'activation de l'espèce électrophile catalysée par le palladium

Les premiers résultats obtenus sur des dérivés thiophéniques et sur le 4,5-diméthylthiazole sous catalyse coopérative Pd(II) / Ag(I), se sont révélés concluants à la fois sur la série acide quinaldique et picolinique *N*-oxydés (Schéma 119).

• Dérivés thiophéniques comme partenaires de couplage



• 4,5-diméthyle thiazole comme partenaire de couplage

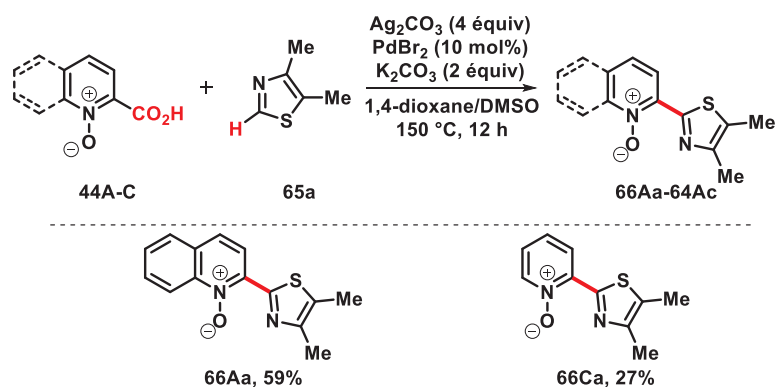


Schéma 119 : Méthodologie d'hétéroarylation de l'acide quinaldique et picolonique *N*-oxydés *via* une réaction de couplage décarboxylant / deshydrogénant

Une généralisation de cette méthodologie est en cours de réalisation avec l'emploi d'autres dérivés 1,3-diazoliques (Schéma 120).

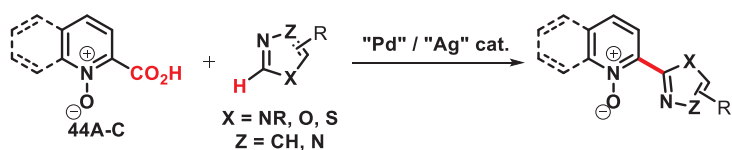


Schéma 120 : Perspective d'hétéroarylation de carboxyazines *N*-oxydées

Les études mécanistiques réalisées sur cette extension sont en accord avec l'intervention d'une catalyse conventionnelle de couplage croisé décarboxylant / oxydant (Schéma 121). Les réactions de couplage oxydant (dits deshydrogénants) réalisés dans les mêmes conditions opératoires n'ont pas été performantes et montrent clairement que le couplage décarboxylant est opéré selon une catalyse conventionnelle (Schéma 121). La principale limitation est la production de produit d'homocouplage.

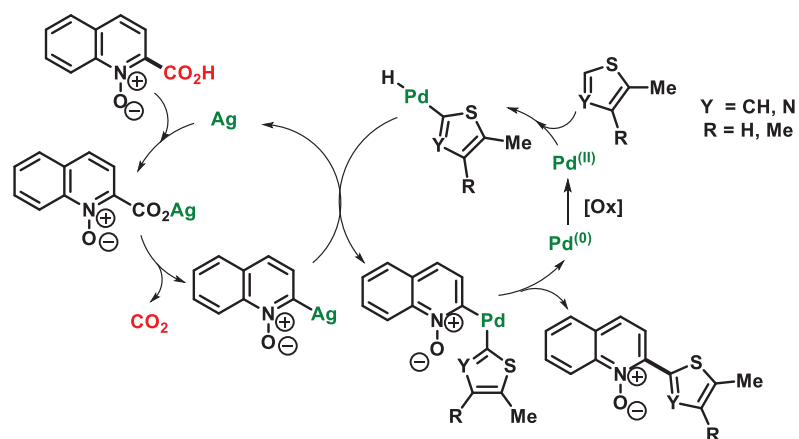


Schéma 121 : Cycle catalytique de la réaction de couplage décarboxylant / déshydrogénant de l'acide quinaldique *N*-oxydé

Chapitre 2

Chapitre 2 : Etude du couplage croisé décarboxylant de la liaison C–H avec des acides cinnamiques α -méthoxylés

I. - Introduction

Les alcènes hétéroarylés sont des éléments structuraux présents dans de nombreux produits naturels,¹²⁷ notamment les produits oxazoliques dont deux des représentants les plus connus sont l'annuloline et le Siphonazole B (Figure 3). Ils ont été isolés respectivement de la racine de *Lolium multiflorum*¹²⁸ (ou ray-grass d'Italie), et de la bactérie *herpetosiphon*¹²⁹ (classe des chloroflexi).

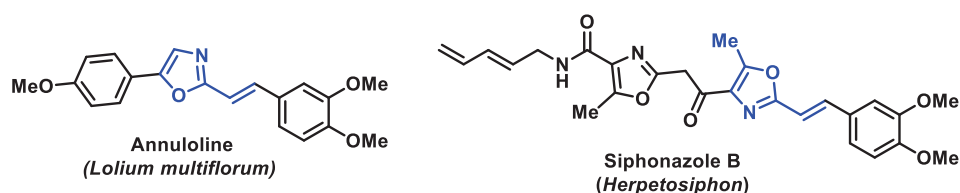
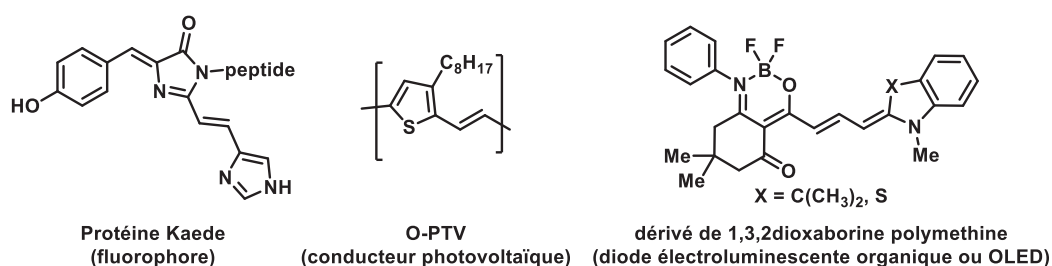


Figure 3 : Représentation moléculaire de l'Annulonie et du Siphonazole B

D'autre part l'extension de conjugaison *via* des noyaux (hétéro)aromatiques par un lien alcénique est l'une des techniques actuellement les plus utilisées pour la modulation des propriétés photoélectriques.¹³⁰ Ainsi il n'est pas étonnant que les alcènes hétéroarylés soient très utilisés pour la conception de nombreux matériaux organiques tels que des fluorophores¹³¹ et les cellules photovoltaïques dont quelques exemples apparaissent dans la figure 4.¹³²



¹²⁷ (a) Nett, M.; Erol, Ö.; Kehraus, S.; Kock, M.; Krick, A.; Eguereva, E.; Neu, E.; Kçnig, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3863 ; (b) Searle, P. A.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126 ; (c) Velusamy, M.; Hsu, Y.-C.; Lin, J. T.; Chang, C.-W.; Hsu, C.-P. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 87 ; (d) Zhang, G.; Wu, F.-I.; Jiang, X.; Sun, P.; Cheng, C.-H. *Synth. Met.* **2010**, *160*, 1906.

¹²⁸ Axelrod, B.; Belzile, J. J. *Org. Chem.* **1958**, *23*, 919.

¹²⁹ (a) Nett, M.; Erol, Ö.; Kehraus, S.; Köck Priv.-Doz, M.; Krick, A.; Eguereva, E.; Neu, N.; König, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3863 ; (b) Oyaizu, H.; Debrunner-Vossbrinck, B.; Mandelco, L.; Studier, J. A.; Woese, C. R. *Syst. Appl. Microbiol.* **1987**, *9*, 47.

¹³⁰ (a) Fichou, D. *Handbook of Oligo- and Polythiophenes* Wiley & Sons, Ltd, **1998** ; (b) Cinar, M. E.; Ozturk, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3036 ; (c) Zyabrev, K.; Dekhtyar, M.; Vlasenko, Y.; Chernega, A.; Slominskii, Y.; Tolmachev, A. *Dyes and Pigments* **2011**, *92*, 749.

¹³¹ (a) Kaiser, M.; Rasche, R.; Ruck, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2290 ; (b) Muselli, M.; Baudequin, C.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 745.

¹³² Ling, Y.; Diliën, H.; Vanderzande, D.; Adriaenssens, P. J.; Van Doorslaer, S. *Appl. Magn. Reson.* **2014**, *45*, 827.

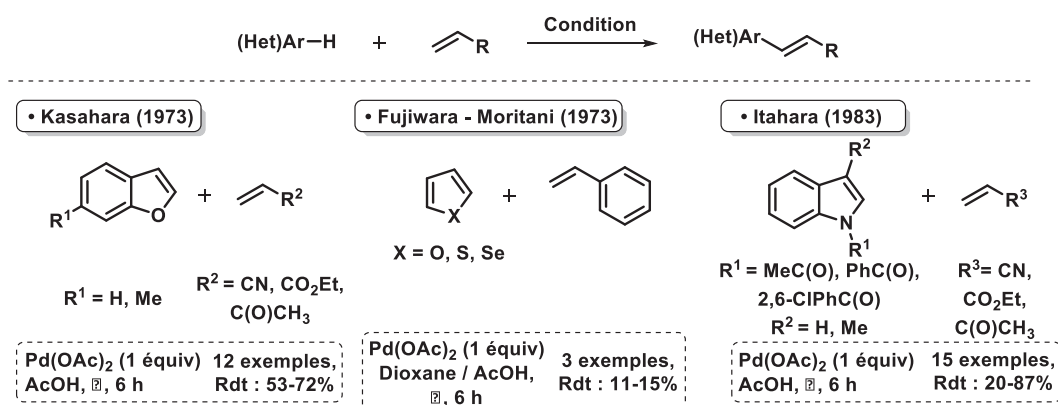
Figure 4 : Exemple de matériaux organiques de type alcènes hétérocycliques

I.1. - Etat de l'art sur l'alcénylation directe catalytique des hétérocycles

I.1.a. - Réactions pallado-catalysées

Au cours de l'essor des réactions de couplages croisés directs pallado-catalysées de la liaison C–H des hétéroaromatiques, un intérêt tout particulier a été porté sur le développement des réactions d'alcénylation.

Historiquement, la réaction pionnière dans ce domaine de recherche est le couplage de Heck oxydant de Fujiwara – Moritani,¹³³ qui consiste en la réaction des dérivés aromatiques avec les alcènes. Très tôt, quelques hétérocycles tels que le (benzo)furane et le (benzo)thiophène ainsi que l'indole ont été employés avec succès. Quelques méthodologies sont présentées dans le schéma 122.

Schéma 122 : Réaction pionnière de Fujiwara –Moritani en série hétérocyclique π -excédentaire

Paradoxalement, bien qu'ayant été développé avant la réaction de couplage de Heck en présence de dérivés halogénés, le couplage de Heck oxydant n'a connu un réel regain d'intérêt que ces dix dernières années au cours du développement des couplages croisés directs catalytiques de la liaison C–H. A ce jour, plusieurs méthodologies ont été décrites sur un grand nombre d'hétérocycles tels que les indoles,¹³⁴ le furane,^{135,136} le thiophène,¹³⁶ les azines *N*-oxydées,⁸⁷ les 1,3-diazoles,¹³⁷ des

¹³³ (a) Moritani, I.; Fujiwara, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1119 ; (b) Asano, R.; Moritani, I.; Fujiwara, Y.; Teranishi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 663 ; (c) Maruyama, O.; Fujiwara, Y.; Taniguchi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2851 ; (c) Itahara, T.; Ikeda, M.; Sakakibara, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1983**, 1361.

¹³⁴ (a) Yu, Shichao, Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8419 ; (b) Grimster, N. P.; Gauntlett, C.; Godfrey, C. R. A.; Gaunt, M. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3125 ; (c) Beck, E. M.; Grimster, N. P.; Hatley, R.; Gaunt, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2528 ; (d) Maehara, A.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1159.

¹³⁵ Aouf, C.; Thiery, E.; Le Bras, J.; Muzart, J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4096.

¹³⁶ Maehara, A.; Satoh, T.; Miura, M. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 5986.

¹³⁷ Miyasaka, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5421.

azoles bicycliques,¹³⁸ ainsi que sur le dihydropyrane,¹³⁹ et sont essentiellement basées sur l'utilisation d'acétate de palladium en présence d'un oxydant (Schéma 123).

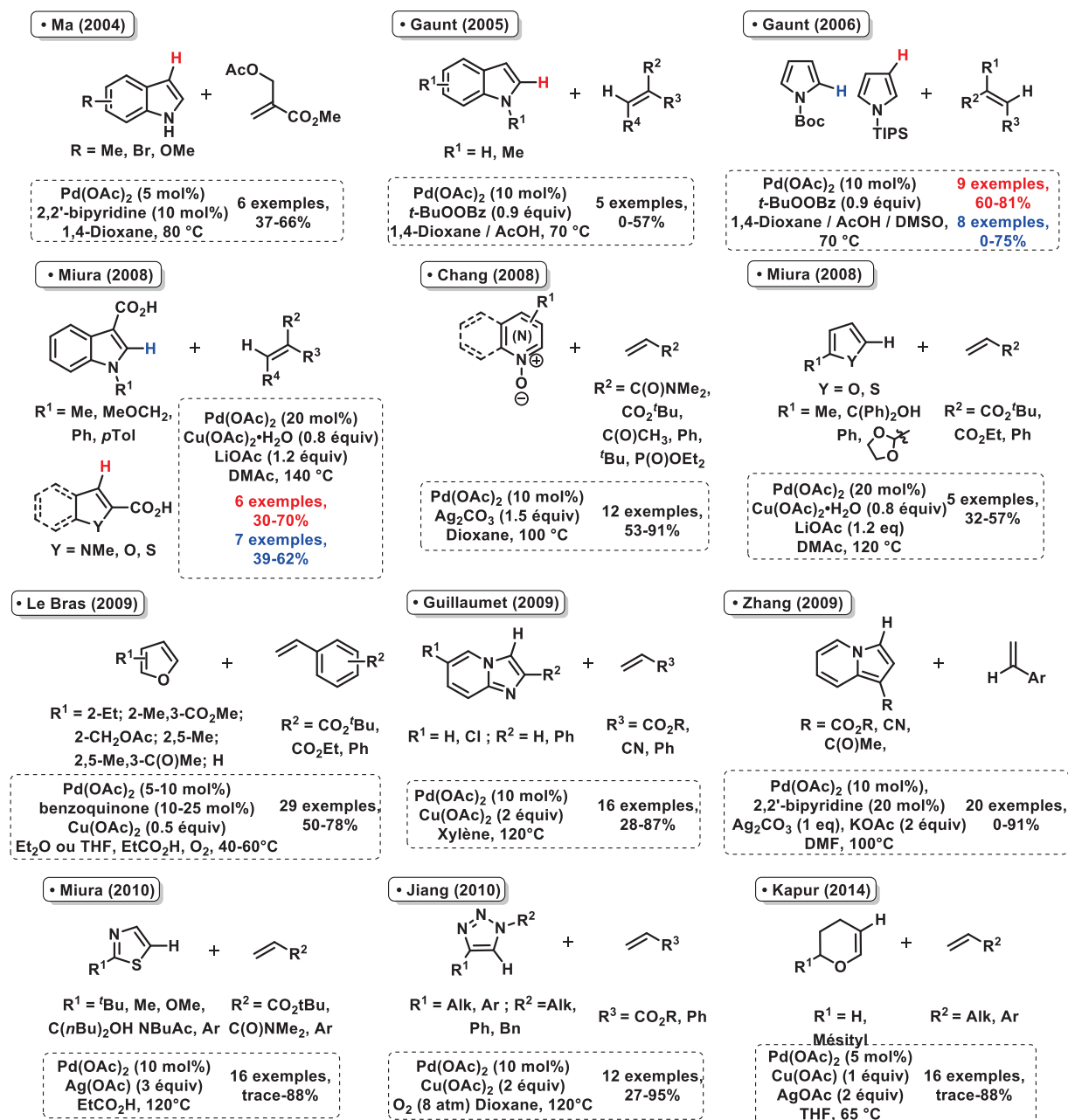


Schéma 123 : Réaction de Fujiwara – Moritani avec plusieurs hétérocycles

Parallèlement aux développements de la réaction de Fujiwara – Moritani, et sur la base des travaux pionniers de Yamazaki,¹⁴⁰ plusieurs équipes de recherche ont récemment proposé des réactions d'hydrohétéroarylation des alcynes catalysées au palladium ainsi que par d'autres métaux de

¹³⁸ (a) Yang, Y.; Cheng, K.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5606 ; (b) Koubachi, J.; Bertina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synthesis*, **2009**, 271.

¹³⁹ Pawar, G. G.; Singh, G.; Tiwari, V. K.; Kapur, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2185.

¹⁴⁰ Hong, P.; Cho, B.-R.; Yamazaki, H. *Chem. Lett.* **1980**, 507.

transition.¹⁴¹ Quelques exemples dont les travaux pionniers de Yamazaki sont présentés dans le schéma 124.

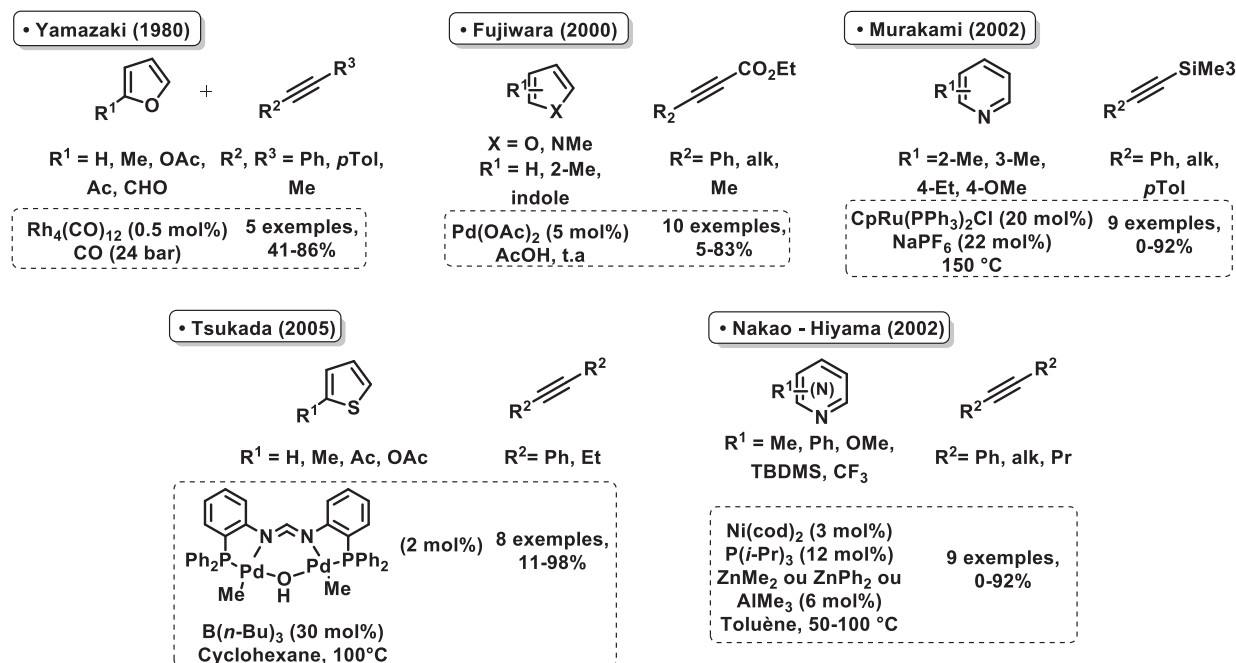


Schéma 124 : Réactions d'hydrohétéroarylation des alcynes en série hétérocyclique π-excéditaire et -déficiente

Bien qu'ayant l'avantage d'employer un partenaire de couplage non-préfonctionnalisé, le couplage de Heck oxydant et la réaction d'hydroalcénylation sont pénalisés par le contrôle de la régio- et de la stéréosélectivité. Ce problème est d'autant plus crucial lorsque l'alcène utilisé est faiblement activé. C'est pourquoi, parallèlement aux développements des couplages oxydants de Fujiwara – Moritani des hétérocycles et des réactions d'hétéroarylation des alcynes, remarquables en terme d'économie d'atomes et de réduction des déchets, les réactions de couplages directs d'hétérocycles avec des alcènes pré-fonctionnalisés (dits couplages substitutifs) restent d'un intérêt majeur.

Les efforts ont porté dans un premier temps sur l'extension des réactions d'arylation directe pallado-catalysées des hétérocycles avec des halogénoarènes, aux réactions de vinylation directe avec des halogénoalcènes. Notre laboratoire a très tôt participé aux développements dans ce domaine de recherche avec quatre équipes de recherche française, portant sur plusieurs séries de 1,3-diazoles. Les méthodologies développées sont présentées dans le schéma 125.¹⁴²

¹⁴¹ Lu, W.; Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2927 ; (b) Murakami, M.; Hori, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 472 ; (c) Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2448 ; (d) Tsukada, N.; Murata, K.; Inoue, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7515.

¹⁴² (a) Gottumukkala, A. L.; Derridj, F.; Djebbar, S.; Doucet, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2926 ; (b) Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 647 ; (c) Besselièvre, F.; Piguel, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S. *Synthesis* **2009**, 3511 ; (d) Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 31, 6097 ; (e) Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2008**, 16, 2537.

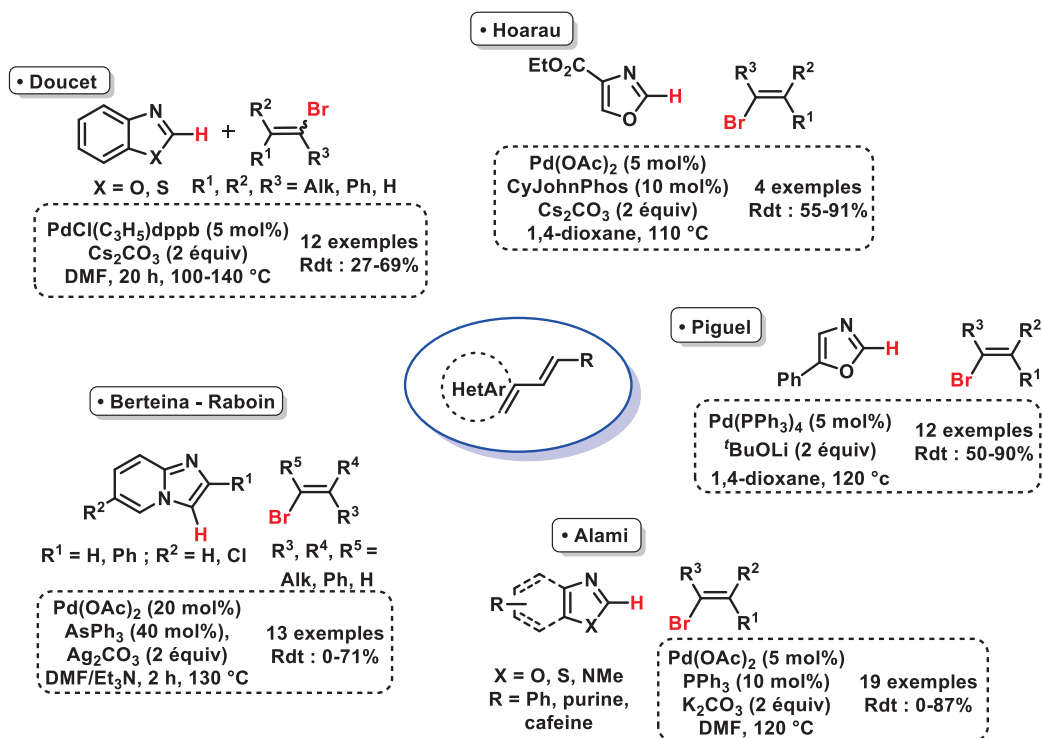


Schéma 125 : Alcénnylation directe pallado-catalysée d'hétérocycles avec des halogénoalcènes

La première et la seule méthodologie développée en série pyridinique à ce jour a été proposée en 2010 par l'équipe du Professeur Charette¹⁴³ (Schéma 126).

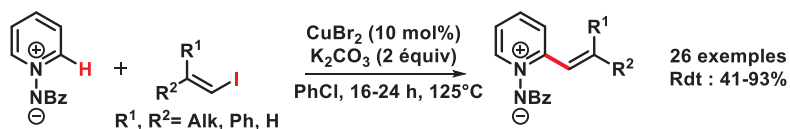


Schéma 126 : Alcénnylation directe de la liaison C-H en série pyridinique

I.2. - Etude bibliographique de l'utilisation d'acides cinnamiques comme partenaires de couplage d'hétéroaromatiques

Dans le contexte bibliographique des couplages substitutifs de la liaison C-H des hétérocycles non préfonctionnalisés, présentés dans le paragraphe précédent, les efforts portent sur l'utilisation des acides cinnamiques comme partenaires de couplage et ce pour plusieurs raisons :¹⁴⁴

- En premier lieu, les acides cinnamiques représentent une source d'alcènes très répandue, facilement manipulable, et une large gamme est disponible dans le commerce.
- En second lieu, plusieurs méthodologies de synthèse ont été décrites pour leurs préparations permettant un contrôle total de la configuration de la double liaison.

¹⁴³ (a) Mousseau, J. J.; Bull, J. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1115 ; (b) Mousseau, J. J.; Fortier, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 516.

¹⁴⁴ Borah, A. J.; Yan, G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, DOI: 10.1039/C5OB00727E

L'utilisation d'acides acryliques en tant que partenaires de couplage pour la fonctionnalisation directe de la liaison C–H d'hétérocycles catalysée par les métaux de transition est en fait très récente. En effet, la première réaction a été proposée par l'équipe d'Itami.¹⁴⁵ Il s'agit d'un couplage décarbonylant catalysé au nickel et mettant en jeu du benzoxazole avec des acrylates (Schéma 127).

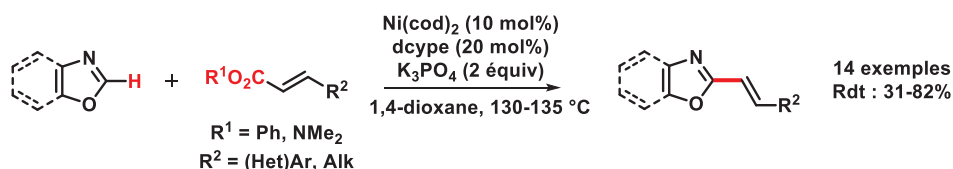


Schéma 127 : Couplage croisé décarbonylant de type C–H / C–CO₂R d'oxazole avec des acrylates

Concernant l'utilisation stricte d'acides acryliques, la première réaction d'alcénylation directe pallado-catalysée, couplage décarboxylant / déshydrogénant, a été récemment réalisée au laboratoire en collaboration avec l'équipe des molécules biofluorées de notre institut de recherche, pour la synthèse d'hétérocycles fluorovinylés présentée dans le schéma 128.⁶²



Schéma 128 : Couplage croisé décarboxylant – déshydrogénant d'acides α-fluoro cinnamiques

Plus récemment, le groupe de Chen¹⁴⁶ a développé la première réaction d'alcénylation directe régiosélective en position 3 de coumarines en présence d'acides cinnamiques impliquant une catalyse coopérative Pd(II) / Ag(I) (Schéma 129).

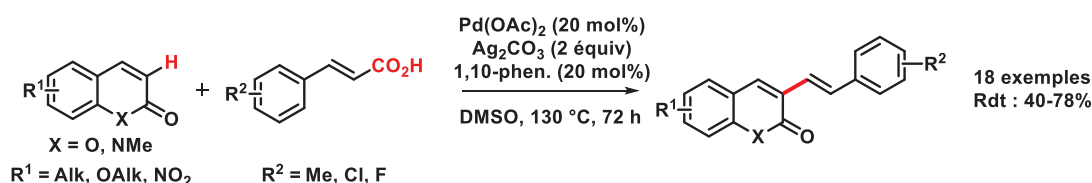


Schéma 129 : Couplage croisé décarboxylant de type C–H / C–CO₂H de coumarines avec des acides cinnamiques

Les travaux de thèse s'inscrivent dans ce contexte bibliographique et visent à poursuivre l'évaluation d'acides cinnamiques originaux dans le but de diversifier le panel de fonctionnalisation de la liaison C–H des hétérocycles en utilisant une catalyse bimétallique coopérative Pd(II) / Cu(I) ou Pd(II) / Ag(I).

¹⁴⁵ Meng, L.; Kamada, Y.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10048.

¹⁴⁶ Wang, X.; Li, S.-Y.; Pan, Y.-M.; Wang, H.-S.; Chen, Z.-F.; Huang, K.-B. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2407.

En particulier, l'étude proposée a porté sur l'utilisation d'acides cinnamiques α -méthoxylés comme partenaires de couplage de la liaison C–H des 1,3-diazoles. Cette étude vise à proposer la première méthodologie d'introduction directe sur la liaison C–H d'une fonction éther d'énol. Avant d'aborder l'étude expérimentale proprement dite, nous allons exposer les méthodologies actuellement disponibles d'hétéroarylations des éthers d'énol.

1.2.a. - Fonctionnalisation des éthers d'énol par couplages croisés pallado-catalysés

Différentes équipes de recherches ont exploité les réactions de couplage croisé pour la fonctionnalisation des éthers d'énol. Les travaux pionniers dans ce domaine ont été décrits par les équipes de Negishi,¹⁴⁷ et de Soderquist.¹⁴⁸ Ils sont basés sur l'utilisation d'intermédiaires vinyl zinc et étain. L'avantage principal de ces deux méthodologies est la rétention de la stéréochimie. A la suite de ces travaux, différentes équipes ont proposé des réactions de couplage de Suzuki, ou de Negishi avec des vinyl boronates¹⁴⁹ et zincs.¹⁵⁰ Parmi ces différentes méthodologies, celle de l'équipe de Hultin¹⁵¹ est particulièrement intéressante puisqu'elle permet l'obtention d'éthers d'énol arylés en position géminal ou position bêta selon les conditions opératoires utilisées (Schéma 130).

¹⁴⁷ Negishi, E.; Luo, F.-T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1560.

¹⁴⁸ Soderquist, J. A.; Leong, W. W.-H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2361.

¹⁴⁹ (a) Russel, C. E.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 943 ; (b) Su, M.; Kang, Y.; Yu, W.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 691.

¹⁵⁰ (a) Miyaura, N.; Maeda, K.; Sugimoto, H.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2117 ; (b) Allain, L.; Begue, J. P.; Bonnet-Delpon, D.; Bouvet, D. *Synthesis* **1998**, 847 ; (c) Katz, J. D.; Lapointe, B. T.; Dinsmore, C. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *73*, 8866 ; (d) Tivola, P. B.; Deagostino, A.; Prandi, C.; Venturello, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1275 ; (e) Whelligan, D. K.; Thomson, D. W.; Taylor, D.; Hoedler, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 11.

¹⁵¹ Geary, L. M.; Hultin, P. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6354.

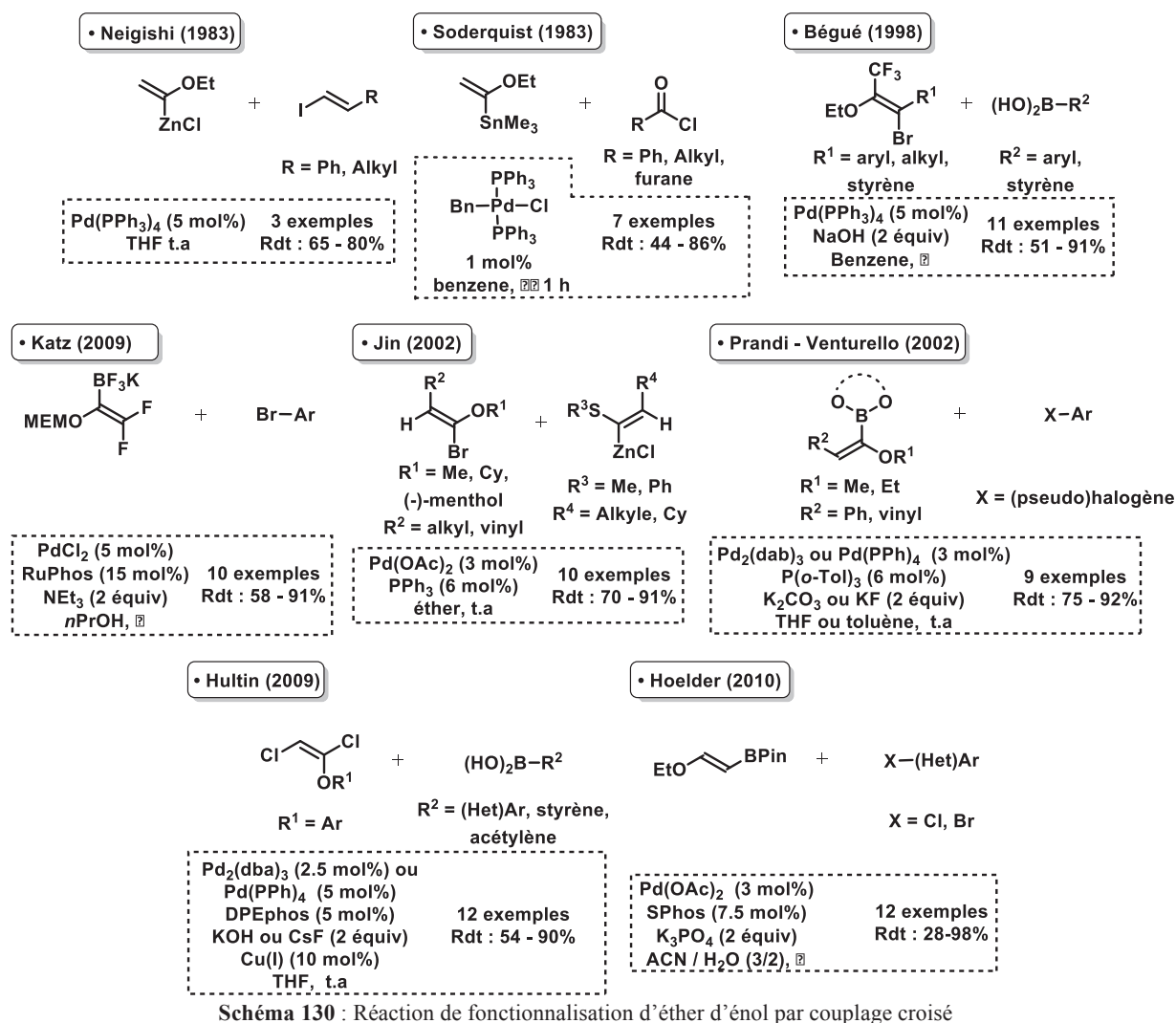


Schéma 130 : Réaction de fonctionnalisation d'éther d'énol par couplage croisé

1.2.b - Couplage de Heck d'éthers d'énol avec des dérivés halogénés

Comme il a été montré dans l'introduction de ce manuscrit, la réaction de couplage de Heck est l'une des réactions les plus utilisées pour la fonctionnalisation des alcènes. L'un des inconvénients est le contrôle de la régiosélectivité notamment avec des alcènes peu activés (Schéma 131). Plusieurs études ont été réalisées notamment par le groupe de Halberg et de Cabri, et ont démontré que la régiosélectivité lors de l'arylation des éthers d'énol est contrôlée par plusieurs paramètres tels que les propriétés électroniques des noyaux aromatiques ainsi que le choix du ligand et de l'halogène.¹⁵²

¹⁵² (a) Doyle Daves, G. Jr.; Halberg, A. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1433 ; (b) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2.

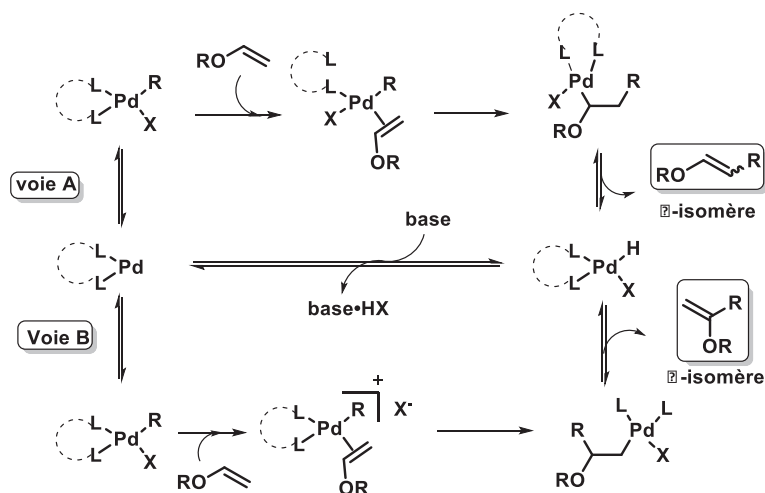


Schéma 131 : Régiosélectivité de la réaction de couplage de Heck des éthers d'énol

En effet, deux voies réactionnelles peuvent être considérées (Schéma 131). Un premier chemin réactionnel implique une coordination du palladium à l'éther d'énol avec dissociation d'un ligand du palladium, ce qui conduit à la fonctionnalisation en position bêta de l'éther d'énol (Schéma 131, Voie A). Ce chemin est principalement favorisé lors de l'emploi d'halogénure d'aryle et de catalyseur mono-liganté. La seconde voie de fonctionnalisation implique une pré-coordination d'un complexe palladié à fort caractère ionique avec l'emploi de triflate comme agent d'oxydation et de ligands bidentés. Dans ce cas, ces facteurs électroniques orientent la fonctionnalisation en position géminal (Schéma 131, Voie B).

Dans ce contexte, plusieurs équipes de recherche ont centré leurs efforts sur le développement de méthodologies de couplage de Heck hautement sélectives en position alpha ou bêta.

1.2.b.α - Fonctionnalisation en position géminal

Suite aux travaux pionniers d'Halberg¹⁵³, les équipes de Cabri,^{152b,154} Xiao¹⁵⁵ et Doucet¹⁵⁶ ont développé des méthodologies d'arylation régiosélective d'éthers d'énol en position géminal (Schéma 132). La méthodologie de Cabri, repose sur l'emploi d'acétate de tallium qui conduit à une grande régiosélectivité pour la position géminal, et ce par échange halogène – acétate sur le palladium. A la suite de ces travaux, Halberg¹⁵⁷ a démontré que la régiosélectivité en position géminal pouvait être contrôlée en présence de ligands bidentés. Plus récemment, l'équipe de Xiao a

¹⁵³ Andersson, C.-M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1502.

¹⁵⁴ Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Penco, S.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1481.

¹⁵⁵ Liu, M.; Hyder, Z.; Sun, Y.; Tang, W.; Xu, L.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2012.

¹⁵⁶ Battace, A.; Zair, T.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 459.

¹⁵⁷ Larhed, M.; Andersson, C.-M.; Hallberg, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 285.

développé une méthodologie permettant d'obtenir une excellente sélectivité en position géminal basée sur l'emploi de liquide ionique imidazolique (Schéma 132).

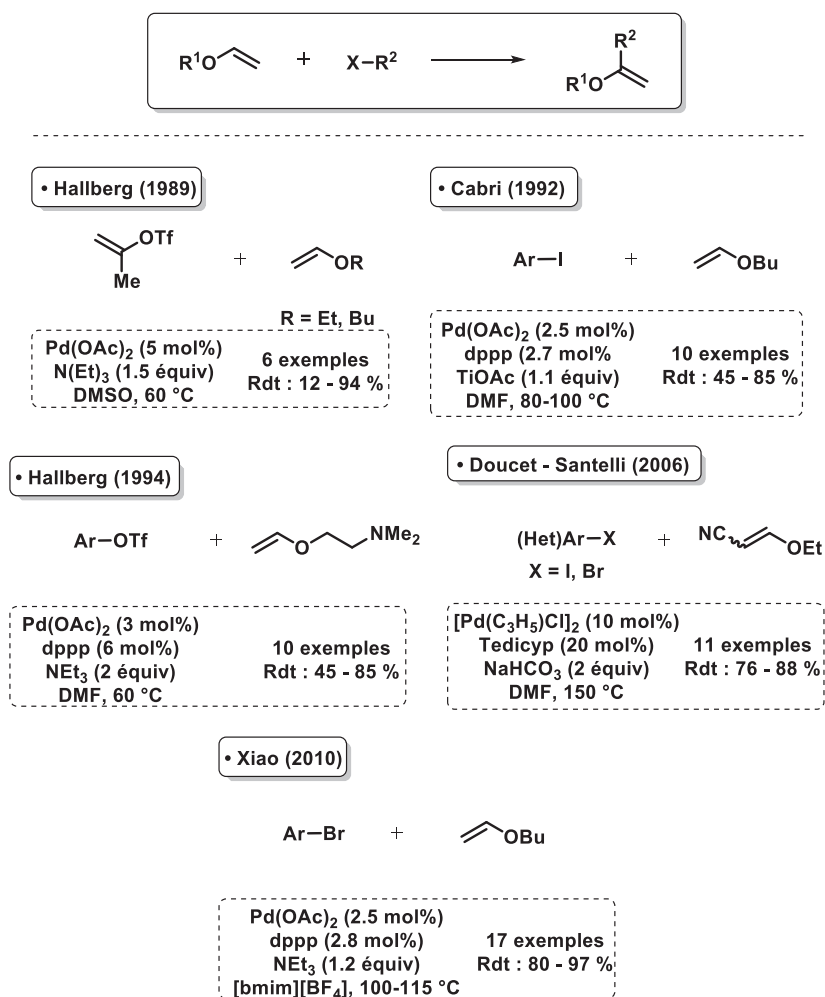


Schéma 132 : Couplages de Heck d'éthers d'énol sélectifs de la position géminal

II.2.b.β. - Fonctionnalisation en position bêta des éthers d'énol

Les travaux pionniers dans ce domaine sont ceux réalisés par l'équipe d'Halberg.¹⁵⁸ Ils portent sur l'arylation du butyl vinyl éther catalysée par le palladium (Schéma 133). Quelques années plus tard, la même équipe a renforcé la sélectivité en position bêta pour un couplage de Heck sélectif, en utilisant un groupement directeur diethyl amino.¹⁵⁹ Ce même concept a été employé par l'équipe de Badone,¹⁶⁰ qui a utilisé une fonction phosphino-diéthyl comme groupement directeur.

Plus récemment, deux méthodologies basées sur l'emploi des solvants éco-compatibles, les polyéthylènes glycols (PEG), ont été proposées par les équipes de Chandrasekhar¹⁶¹ et de Ducray.¹⁶²

¹⁵⁸ Andersson, C.-M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 235.

¹⁵⁹ Andersson, C.-M.; Larsson, J.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5757.

¹⁶⁰ Badone, D.; Guzzi, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3603.

¹⁶¹ Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Sultana, S. S.; Reddy, N. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4399.

Par ailleurs, la méthodologie de Chandrasekhar permet de coupler des chloroarènes moins réactifs à l'aide du palladacycle de Herrmann – Beller (Schéma 133).¹⁶³

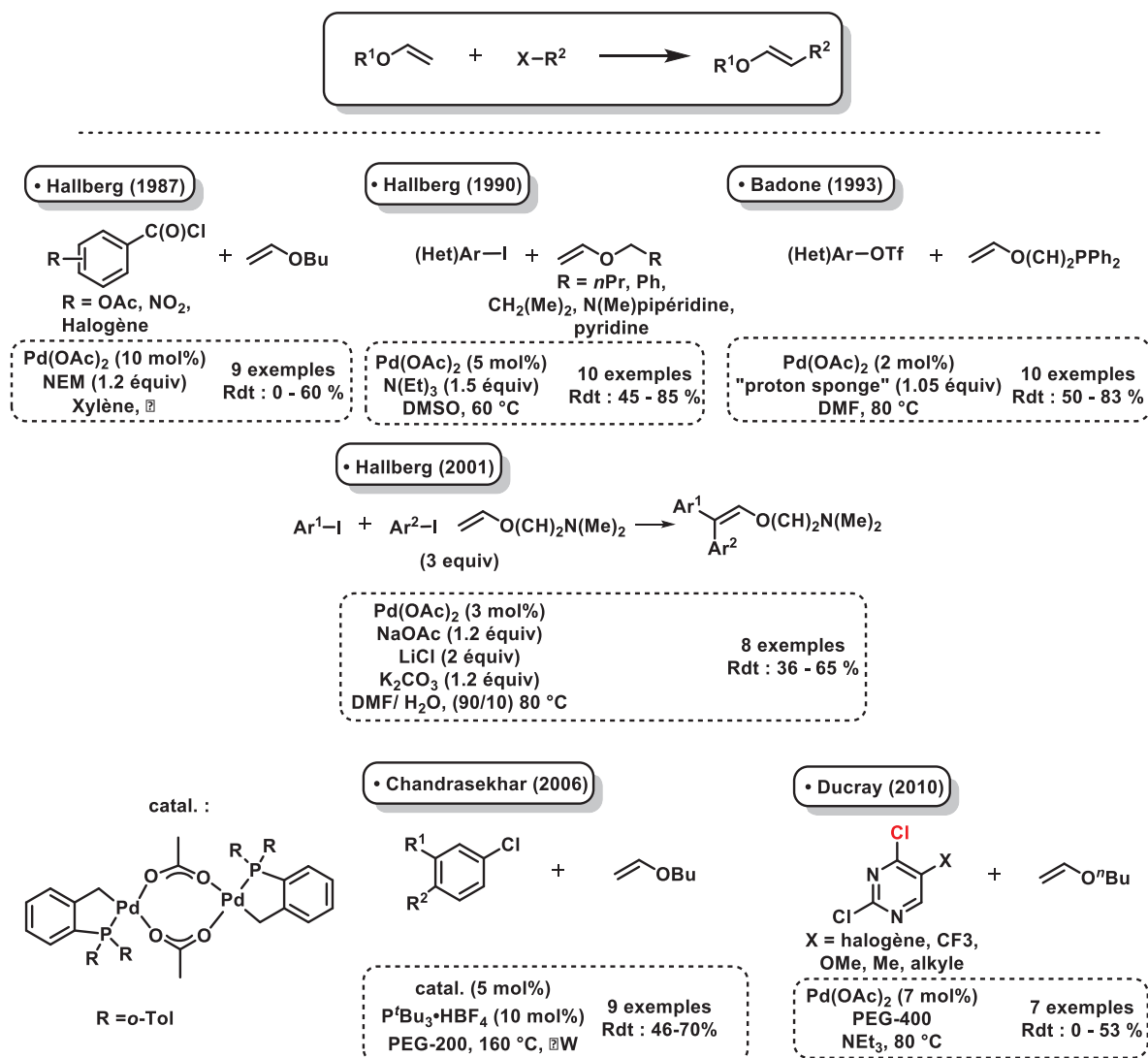


Schéma 133 : Réactions de fonctionnalisation d'éther d'énol en position bêta

Il faut noter qu'à ce jour, seules des méthodologies de couplage de Heck des éthers d'énol ont été recensées dans la littérature. Ainsi, aucune méthodologie de couplage de Heck oxydant de type Fujiwara – Moritani d'éthers d'énol avec des hétérocycles n'a été recensée dans la littérature.

¹⁶² Ducray, R.; Boutron, P.; Didelot, M.; Germain, H.; Lach, F.; Lamorlette, M.; Legriffon, A.; Maudet, M.; Menard, M.; Pasquet, G.; Renaud, F.; Simpson, I.; Young, G. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4755.

¹⁶³ Herrmann, W. A.; Bohm, V. P. W.; Reisinger, C.-P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23.

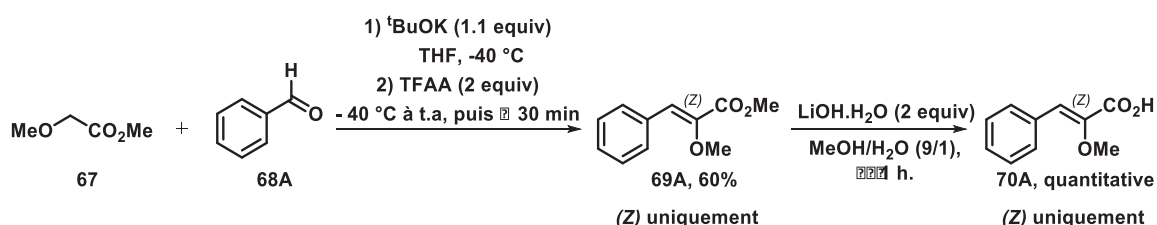
II. - Etude du couplage croisé décarboxylant de type C–CO₂H / C–H d'azoles avec des acides cinnamiques α -méthoxylés en catalyse coopérative palladium (II) / cuivre (II)

II.1. - Synthèse des acides cinnamiques α -méthoxylés

La synthèse d'acides cinnamiques α -méthoxylés a été réalisée en utilisant les deux stratégies de synthèse décrites dans la littérature,¹⁶⁴ que nous allons détailler séparément. Elles sont basées sur la condensation du méthoxyméthyle acétate **67** sur des benzaldéhydes, suivie d'une étape d'élimination. Ces deux méthodologies impliquent une étape d'addition nucléophile sur un aldéhyde, suivie d'une élimination afin d'obtenir l'insaturation désirée.

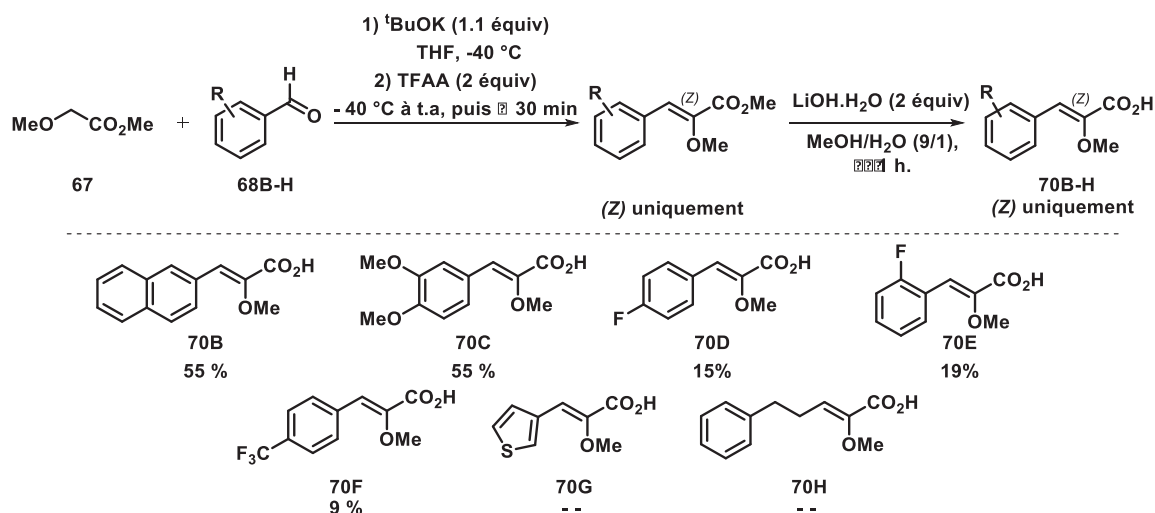
II.1.a - Préparation d'acrylates α -méthoxylés par aldolisation – déshydratation

La forme carbanionique du méthoxy-méthyle acétate **67**, est tout d'abord obtenue par déprotonation en présence de *tert*-butylate de potassium. La condensation avec le benzaldéhyde **68A** conduit au produit d'aldolisation qui est ensuite déshydraté par ajout d'anhydride trifluoroacétique (Schéma 134). De façon intéressante, seul l'isomère (Z) est obtenu avec un rendement de 60%, similaire à celui obtenu par l'équipe de Burgess. L'ester méthylique **69A** ainsi obtenu a pu être saponifié par traitement à l'hydroxyde de lithium monohydraté, méthodologie développée au laboratoire, pour conduire à l'acide cinnamique α -méthoxylé **70A** correspondant de manière quantitative.



Suite à ce résultat encourageant, nous avons évalué ce protocole pour la préparation d'une large gamme d'acides cinnamiques α -méthoxylés (Schéma 135).

¹⁶⁴ (a) Zhu, Y.; Burgess, K. *RSC Adv.*, **2012**, 2, 4728 ; (b) Li, S.; Zhu, S.-F.; Xie, J.-H.; Song, S.; Zhang, C.-M.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1172.

Schéma 135 : Généralisation de la méthodologie de synthèse des acides cinnamiques α -méthoxylés

Le 2-napthaldehyde **68B** a tout d'abord été évalué avec succès sur les deux étapes, et l'acide cinnamique α -méthoxylé **70B** correspondant a été obtenu avec un rendement correct de 55% (Schéma 135). Un autre aldéhyde dont le noyau aromatique est enrichi en électron comme le veratraldéhyde peut également être condensé pour conduire après déshydratation à l'acide cinnamique α -méthoxylé **70C** avec un rendement moyen de 55% (Schéma 135).

Par contre, de façon surprenante, l'utilisation d'aldéhydes électro-appauvris tels que le 4- et 2-fluorobenzaldéhyde **68D** et **68E**, ainsi que le 4-trifluorométhylebenzaldéhyde **68F** a conduit à la production d'acides cinnamiques α -méthoxylés **70D**, **70E** et **70F** avec de faibles rendements (Schéma 135). En effet, au cours de la purification de l'intermédiaire ester méthylique, l'aldéhyde est récupéré majoritairement, avec un sous-produit de réaction issu de dégradations que nous n'avons pas pu identifier. De même, cette séquence réactionnelle s'est révélée inopérante à partir des aldéhydes hétérocycliques comme le thiophène 3-carboxyaldéhyde **68G** ainsi que le 3-phényl propionaldéhyde **68H**.

II.1.b. - Préparation d'acides cinnamiques α -méthoxylés par réaction d'addition – capture électrophile - élimination

Au vu de ces limitations, nous nous sommes tournés vers l'emploi de la seconde stratégie de synthèse décrite dans la littérature, pour accéder à un plus large panel d'acides cinnamiques α -méthoxylés. Afin de palier au problème de réversibilité de la réaction de condensation, une stratégie alternative est de déplacer l'équilibre lors de l'étape d'addition du nucléophile sur l'aldéhyde par piégeage de l'alcoolate résultant avec du chlorure de phényl sulfonyle (Schéma 136).

Nous avons dans un premier temps reproduit la séquence décrite dans la littérature en utilisant le benzaldéhyde. L'ester cinnamique α -méthoxylé **69A** est dans un premier temps obtenu avec un rendement moyen de 45% sur les trois étapes réactionnelles (condensation, piégeage par le chlorure de phényl sulfonyl et élimination réalisée par la triéthyle amine).

Bien que les rendements obtenus soient plus faibles que ceux de la stratégie précédente pour l'accès aux acides cinnamiques α -méthoxylés à partir des aldéhydes électro-appauvris, la nouvelle séquence est plus généralisable puisque les acides cinnamiques α -méthoxylés **70D**, **70E** et **70F** ont été obtenus avec un rendement de 26, 42 et 34% respectivement (Schéma 136). Le 4-chlorobenzaldéhyde **68I** a également été engagé avec succès pour la préparation de l'acide cinnamique α -méthoxylé **70I** avec un rendement de 55% (Schéma 136). Par la suite, les aldéhydes électron-riches comme le vératraldéhyde et 4-méthoxy benzaldéhyde, se sont révélés réactifs conduisant aux acides **70C** et **70J** avec des rendements moyens de 48 et 53% respectivement (Schéma 136).

De façon intéressante, les acides **70G** et **70H** ont pu être obtenus à partir du thiophène 3-carboxylaldéhyde et du 3-phényl propionaldéhyde, cependant les rendements restent faibles, 24 et 15% (Schéma 136).

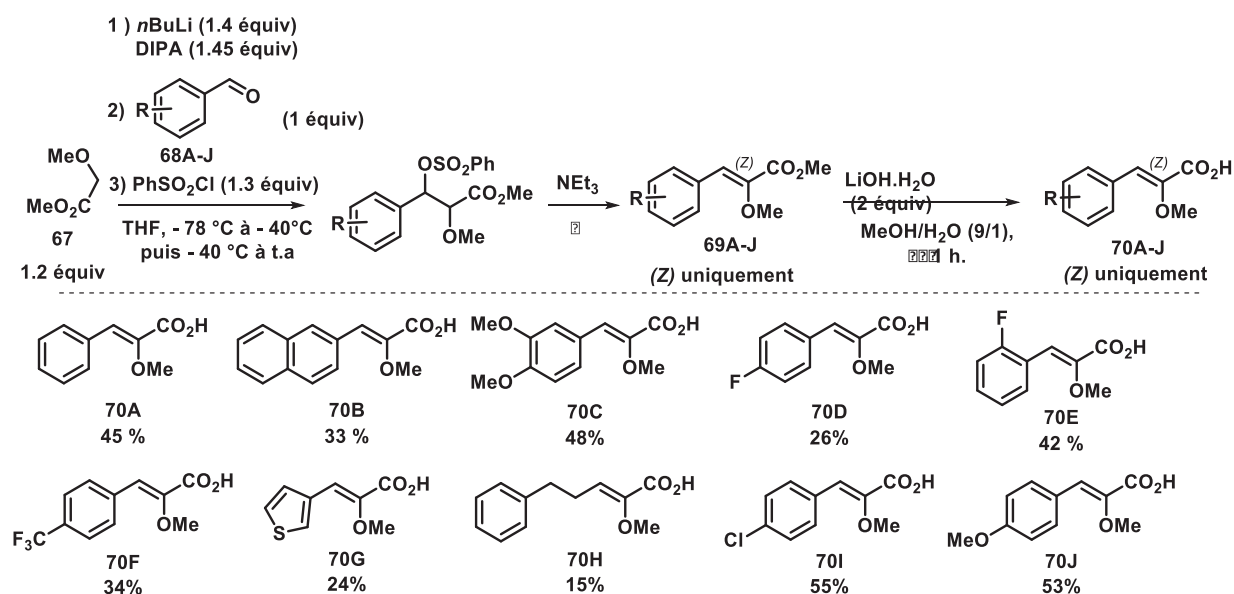


Schéma 136 : Méthodologie de synthèse des acides cinnamiques α -méthoxylés

II.2. - Réaction de couplage croisé décarboxylant oxydant d'acides cinnamiques α -méthoxylés en série hétérocyclique

Avec cette large gamme d'acides cinnamiques α -méthoxylés, nous nous sommes engagés dans l'étude du couplage croisé décarboxylant de ces derniers avec des dérivés 1,3-diazoliques en utilisant

une catalyse coopérative Pd(0) / Cu (I) ou (II) présentée dans le Schéma 137, initialement proposée par l'équipe de Greaney en série oxazolique.⁶⁰

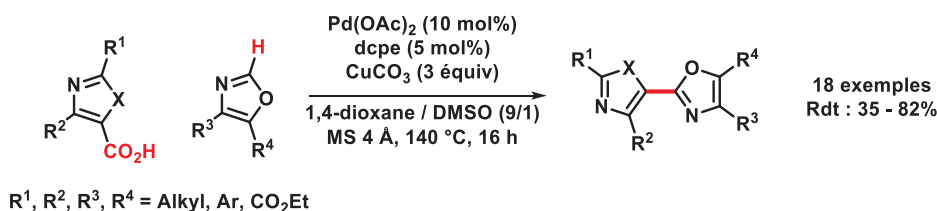


Schéma 137 : Couplage croisé décarboxylant de type C–CO₂H / C–H des azoles

Le processus principalement suspecté d'être compétitif avec ce processus potentiellement compétitif de ce type de couple est la production du produit d'homocouplage bis-hétéroaromatique **71** issu d'une double séquence de déprotonation – palladation (Schéma 138, Voie C). Ainsi, la catalyse coopérative repose sur une plus grande réactivité du complexe σ -hétéroaryle palladié **72**, issu d'une première réaction de palladation – métallation, dans l'étape de transmétallation avec les intermédiaires vinylcuivres **73**, issus d'un processus de décarboxylation – cupration (Schéma 138). En outre, forts de l'expérience acquise au cours de l'étude précédente en série carboxyazinique *N*-oxydés, nous savons que la faible production de produit compétitif de protodécarboxylation **74** repose sur la concomitance des deux cycles catalytiques (Schéma 138).

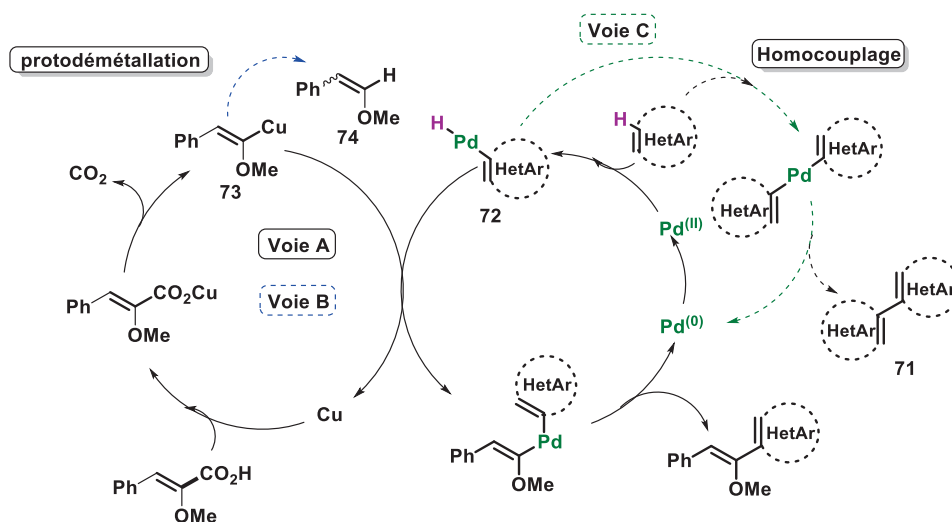


Schéma 138 : Cycle catalytique de la réaction de couplage croisé décarboxylant / déshydrogénant de type C–CO₂H / C–H

De plus, nous avons récemment étudié au laboratoire, le couplage des acides α -fluorocinnamiques,⁶² structurellement apparentés d'un point de vue électronique aux acides cinnamiques α -méthoxylés. Cette étude préliminaire a révélé que la présence d'un groupement fortement électro-attracteur en position géminal est susceptible de favoriser le processus de

décarboxylation – cupratation selon les modèles actuellement admis. Forts de notre expertise, décrite dans le chapitre précédent, notamment lors des couplages directs décarboxylants de type C–H / C–H d’azoles, nous avons clairement démontré que la plus-value apportée par ce type de groupement pour l’étape de décarboxylation – métallation est judicieuse, puisque l’énergie d’activation du processus de transmétallation est du même ordre de grandeur.

Par conséquent, cette première analyse nous a amené à penser que les acides cinnamiques α -méthoxylés étaient des bons partenaires de couplage. En effet, bien que la présence d’un groupement électroattracteur en position géminal facilite le processus de décarboxylation – métallation, celui-ci devrait être cinétiquement moins rapide que dans le cas de l’acide α -fluorocinnamique. Par ailleurs, l’éther d’énol métallé devrait être plus stable et donc moins sensible à la protonation (Schéma 139).

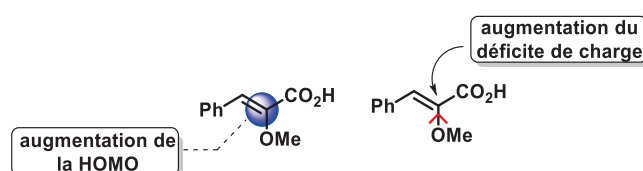


Schéma 139 : Principaux effets de l’activation de l’acide cinnamique *via* l’introduction d’un groupement méthoxy

II.2.a. - Réaction de couplage d’acides cinnamiques α -méthoxylés avec la série 1,3,4-oxadiazole sous catalyse coopérative Pd(II) / Cu(II)

II.2.a.a. - Etude préliminaire de la réaction de couplage

Nous nous sommes tournés dans un premier temps vers l’étude du couplage direct décarboxylant de type C–CO₂H / C–H du 2-phényl-1,3,4-oxadiazole **75a** avec l’acide cinnamique α -méthoxylé **70A**. En effet, la palladation de cet hétérocycle est facilitée par l’acidité plus importante du proton en position 5 par rapport aux composés 1,3-diazoliques.

De façon très satisfaisante, ces conditions expérimentales se sont révélées immédiatement très performantes puisqu’elles ont permis la production de l’éther d’énol hétéroarylé (Z) **76Aa** avec un rendement de 96% (Tableau 10, entrée 1). Afin de confirmer la stéréochimie de la double liaison, une analyse structurale par diffraction des rayons X a été effectuée. Le résultat montre clairement que la double liaison est de configuration (Z), démontrant que la réaction est stéréospécifique (Figure 5).

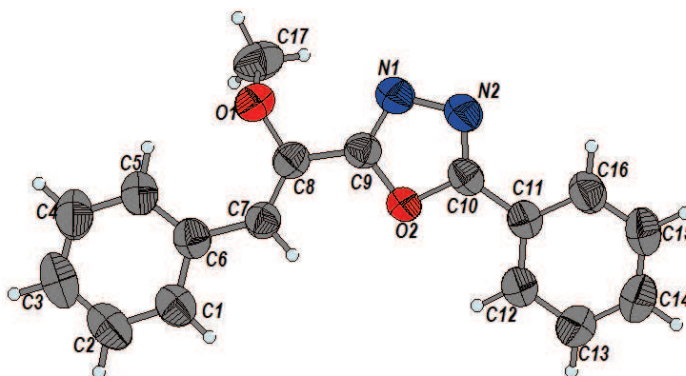
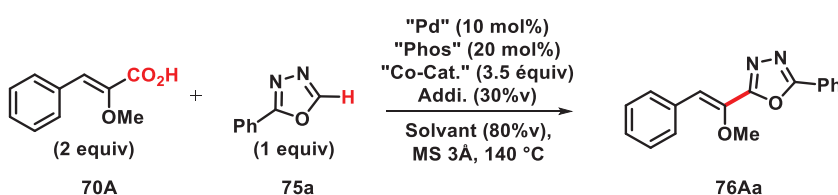


Figure 5 : Structure du composé **76Aa** issu de l'analyse par diffraction des rayons X

Nous avons constaté ensuite que le remplacement de la co-catalyse au cuivre par du carbonate d'argent conduit à une baisse très importante de l'efficacité de la réaction, puisque le rendement de la réaction est de 29% (Tableau 10, entrée 2). Nous avons ensuite voulu identifier les paramètres réactionnels les plus déterminants à savoir la nature de la source de palladium et du cuivre, ou encore la stabilisation du métal par le ligand (Tableau 10, entrées 3 – 10). Il en ressort très clairement que seule la source de cuivre utilisée ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$) est déterminante puisque l'utilisation d'acétate de cuivre (II) ou d'oxyde de cuivre a conduit à une perte importante de rendements (Tableau 10, entrées 9 - 10). De même, le meilleur résultat est obtenu de façon très significative avec les ligands diphosphino alcanes (Tableau 10, entrées 1 - 3), en accord avec les observations faites par l'équipe de Greaney.⁶⁰ Par contre, l'utilisation d'autres sources de palladium, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et PdBr_2 , s'est révélée moins cruciale puisque l'utilisation de PdBr_2 permet notamment la production de l'éther d'énol hétéroarylé **76Aa** avec un très bon rendement de 88% (Tableau 10, entrées 7 – 8).

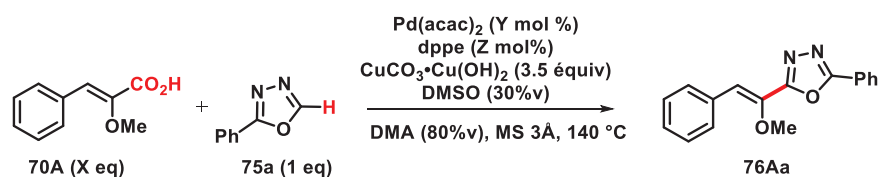


entrée	« Pd »	« Phos »	« Co-Cat »	Solvant	« Addi. »	Rdt (%)
1	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	dppe	$\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$	DMA	DMSO	96
2	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	dppe	Ag_2CO_3	DMA	DMSO	29
3	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	dcpe	$\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$	DMA	DMSO	76
4	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	DPEPhos	$\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$	DMA	DMSO	36

5	Pd(acac) ₂	BINAP	CuCO ₃ •Cu(OH) ₂	DMA	DMSO	38
6	Pd(acac) ₂	PCy ₃ •HBF ₄	CuCO ₃ •Cu(OH) ₂	DMA	DMSO	33
7	PdBr ₂	dppe	CuCO ₃ •Cu(OH) ₂	DMA	DMSO	88
8	Pd(OAc) ₂	dppe	CuCO ₃ •Cu(OH) ₂	DMA	DMSO	62
9	Pd(acac) ₂	dppe	Cu(OAc) ₂	DMA	DMSO	29
10	Pd(acac) ₂	dppe	CuO	DMA	DMSO	55
11	Pd(acac) ₂	dppe	CuCO ₃ •Cu(OH) ₂	DMF	DMSO	81
12	Pd(acac) ₂	dppe	CuCO ₃ •Cu(OH) ₂	1,4-dioxane	DMSO	40
13	Pd(acac) ₂	dppe	CuCO ₃ •Cu(OH) ₂	--	DMSO	71

Tableau 10 : Etude des paramètres pour la réaction de couplage décarboxylant - déshydrogénéant de l'acide cinnamique α -méthoxylé

En dernier lieu, nous avons étudié l'influence des solvants utilisés. Seul l'emploi de solvants fortement polaires permet d'obtenir des résultats optimaux (Tableau 10, entrées 11 - 13). En particulier le DMSO a pu être employé comme solvant unique, sans perte importante d'efficacité (Tableau 10, entrée 13). A ce stade, nous nous sommes tournés vers une étude de la stœchiométrie des réactifs et du palladium, ainsi que de l'influence du tamis moléculaire (Tableau 11). Il apparaît que toutes les modifications opérées à savoir la diminution de la charge en palladium, la réduction de la quantité d'acide de 2 à 1.5 équivalents, ainsi que la suppression du tamis moléculaire, ont été pénalisantes.



entrée	1a (X eq)	Pd(acac) ₂ (Y mol%)	dppe (Z mol%)	MS 3 Å	Rdt (%)
1	2	5	10	Oui	65
2	1.5	10	20	Oui	62
3	2	10	20	Non	55

Tableau 11 : Etude de la stœchiométrie en acide cinnamique α -méthoxylé, en palladium, en présence ou non de tamis moléculaire

II.2.a.β. - Couplage de différents acides cinnamiques α-méthoxylés avec le 2-phényl-1,3,4-oxadiazole

L'influence des effets électroniques exercés par les substituants électro-donneurs et -attracteurs sur la partie aromatique des acides cinnamiques α-méthoxylés a été examinée. Les résultats de l'ensemble des couplages ainsi exécutés sur une large gamme d'éthers d'énols carboxylés avec le 2-phényl 1,3,4-oxadiazole **75A** sont rassemblés dans le Schéma 140.

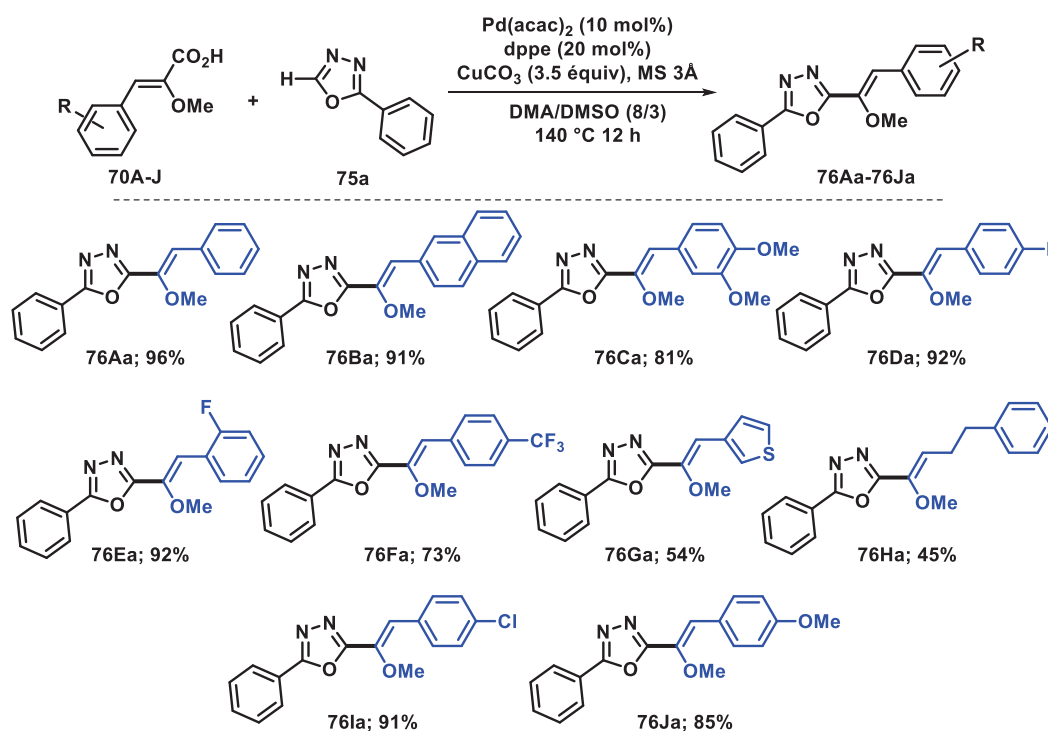


Schéma 140 : Méthodologie de couplage croisé de type C-CO₂H / C-H avec plusieurs acides cinnamiques α-méthoxylés

Tous les couplages envisagés se sont révélés fructueux indépendamment de la nature électronique de l'atome ou du groupement présent sur les positions *ortho* ou *para* du noyau aromatique des acides cinnamiques α-méthoxylés, tels que le méthoxy, le trifluorométhyle, le chlore ou le fluor (Schéma 140). En effet, les résultats obtenus en éther d'énol **76Ca**, **76Cj**, **76Ia**, **76Da**, **76Ea** et **76Fa** sont compris entre 73 et 92% de rendement respectivement. Par ailleurs, nous avons observé que le remplacement du noyau aromatique de l'acide cinnamique α-méthoxylé par un hétérocycle, le thiophène, n'a pas conduit à une perte importante de la réactivité. Dans ce cas, l'éther d'énol bis-hétéroarylé original **76Ga** a été obtenu avec un rendement de 54%. De même, la méthodologie a pu être étendue à l'utilisation d'un acide acrylique α-méthoxylé alkylé en position 2 pour conduire au composé **76Ha** avec un rendement de 45%.

II.2.a.γ. - Couplage de différents 2-aryl-1,3,4-oxadiazoles avec l'acide cinnamique α-méthoxylé

L'étude a été naturellement poursuivie vers l'examen du couplage de l'acide cinnamique α-méthoxylé **70A** avec un large panel de 2-aryl 1,3,4-oxadiazoles (**75a-g**). Quel que soit la nature du substituant sur la partie aromatique des 1,3,4-oxadiazoles, les rendements restent très satisfaisants, compris entre 69 et 94% (Schéma 141).

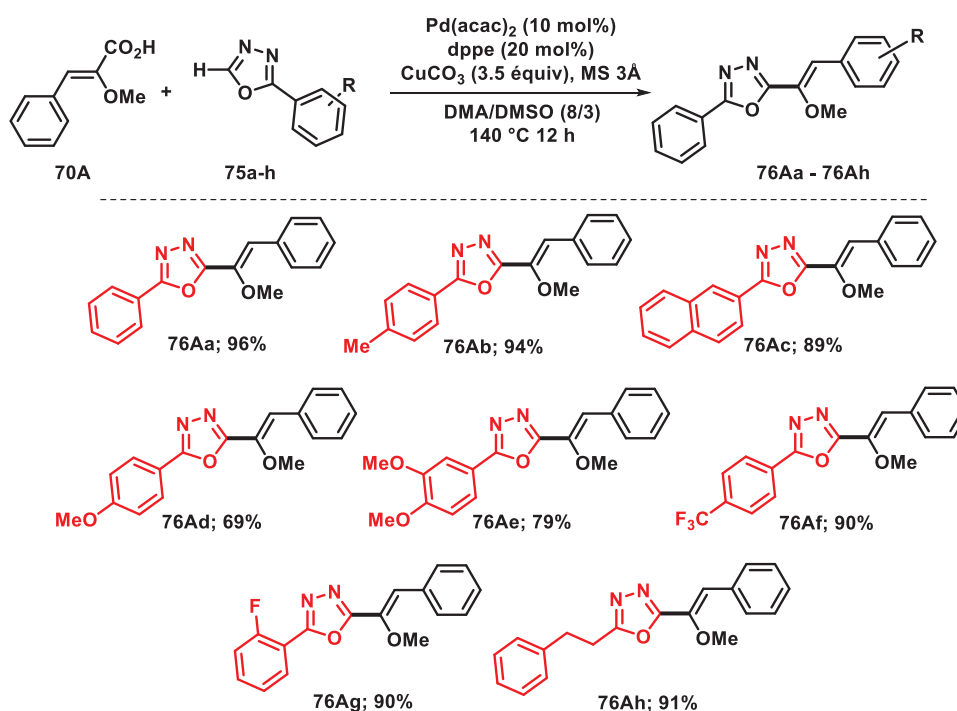


Schéma 141 : Méthodologie de couplage croisé de type C–CO₂H / C–H avec plusieurs partenaires 1,3,4-oxadiazoliques

En outre, la réaction avec un oxadiazole alkylé en position 2 a pu être réalisée, menant au produit **76Ag**, et révélant que la conjugaison de l'oxadiazole à un noyau aromatique n'est pas un critère déterminant pour le succès du couplage (Schéma 141).

II.2.a.ε. - Couplage de différents 1,3,4-oxadiazoles avec différents acides α-méthoxycinnamiques

Pour finaliser cette étude de couplage direct décarboxylant d'acides cinnamiques α-méthoxylés avec les 1,3,4-oxadiazoles, nous avons évalué l'influence des effets électroniques des substituants portés sur les deux noyaux aromatiques des partenaires de couplage. Les résultats des couplages croisés envisagés sont présentés dans le schéma 142.

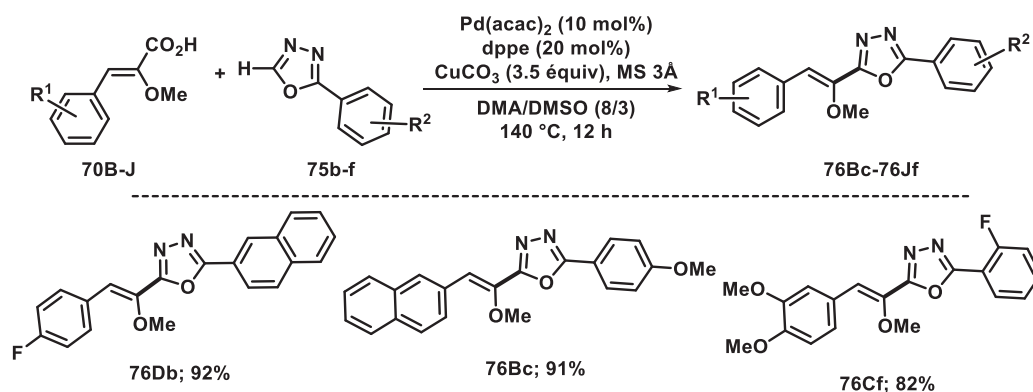


Schéma 142 : Méthodologie de couplage croisé de type C–CO₂H / C–H avec différents acides α-méthoxycinnamiques et différents 1,3,4-oxadiazoles

Comme attendu, et au vu des résultats présentés, la double substitution des parties aromatiques des deux partenaires de couplage, n'a pas d'influence sur les performances du couplage puisque les quatre éthers d'énols hétéroarylés **76Db**, **76Bc**, **76Cf** et **76Fd** ont été préparés avec des rendements compris entre 66 et 98% (Schéma 142).

II.2.b. - Couplage d'acides cinnamiques α-méthoxylés avec d'autres hétérocycles 1,3-diazoliques

II.2.b.a. - avec les oxazoles

Grâce aux succès obtenus en série 1,2,3-oxadiazolique, d'autres familles d'hétérocycles 1,3-diazoliques ont été évaluées dans la réaction de couplage croisé décarboxylant avec des acides cinnamiques α-méthoxylés catalysée par le palladium et assistée par le cuivre.

La série (benzo)oxazole a tout d'abord été évaluée. De façon intéressante le premier essai de couplage dans les conditions expérimentales préalablement optimisées et établies en série oxadiazole, s'est révélé concluant puisque le produit de couplage **78Aa** a été obtenu avec un rendement de 50% (Schéma 143).

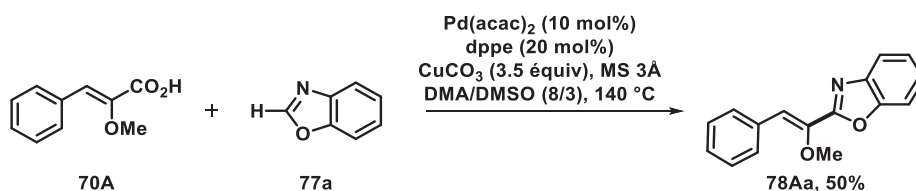


Schéma 143 : Couplage croisé décarboxylant de type C–CO₂H / C–H du benzoxazole

Ce dernier a pu être immédiatement amélioré pour aboutir à 73% de rendement, et ce en substituant la source de palladium, le Pd(acac)₂, par du PdCl₂. Toutefois, d'autres sources de palladium telles que le Pd(OAc)₂ ou le PdBr₂ se sont avérées moins efficaces. (Schéma 144).

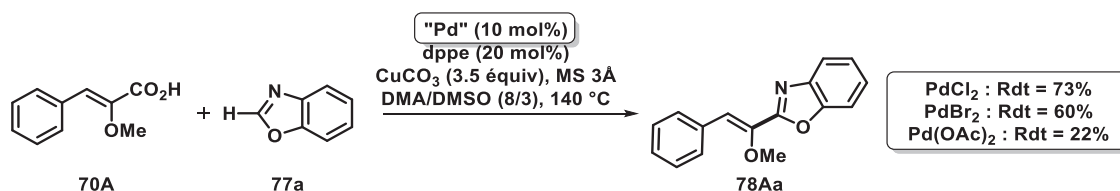


Schéma 144 : Etude de l'influence de la source de palladium dans la réaction de couplage croisé décarboxylant de type C–CO₂H / C–H du benzoxazole

Face à ce bon résultat, nous avons conservé cette catalyse pour l'étude du couplage avec d'autres 1,3-oxazoles. Par ailleurs, la présence de substituants sur la partie aromatique du benzoxazole ou sur l'acide cinnamique n'a pas perturbé la réactivité puisque les autres éthers d'énol **78Ab**, **78Ac** et **78Ad** ont été obtenus avec des rendements corrects de 63, 61 et 56% (Schéma 145). Nous avons poursuivi notamment notre étude en couplant les 5-aryloxazole 4-carboxylates d'éthyle, ces derniers ont pu être ensuite couplés avec l'acide cinnamique α-méthoxylé **70A** avec des rendements de 44 à 59%. Or, dans ce cas, l'utilisation du dcpe comme ligand a été nécessaire afin de diminuer la proportion de produit d'homocouplage (Schéma 145).

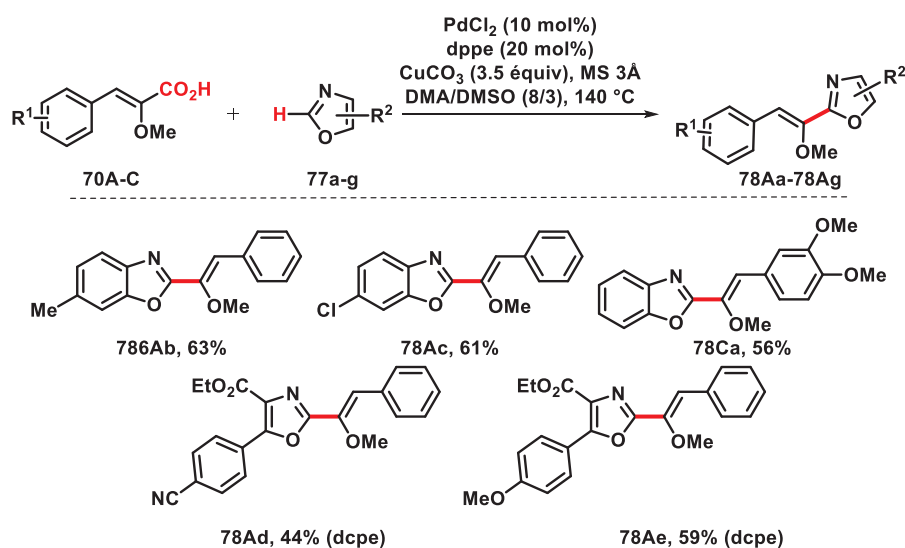


Schéma 145 : Couplage direct décarboxylant déshydrogénant de type C–CO₂H / C–H d'acides cinnamiques α-méthoxylés avec des oxazoles

II.2.b.β. - avec les thiazoles

L'étape suivante a porté sur l'évaluation de l'acide cinnamique **70A** avec le benzothiazole **79a**. Contrairement aux résultats précédents, l'utilisation stricte du protocole en série 1,3,4-oxadiazole a conduit à la production de l'éther d'énol hétéroarylé **80Aa** avec un rendement faible de 22%. Afin de faciliter l'étape de palladation catalytique du benzothiazole, nous avons opté pour une co-catalyse à l'iodure de cuivre classiquement employée dans cette série 1,3-diazolique. Dans ce cas, il est admis

que le benzothiazole est tout d'abord cupraté en position 2, et le complexe actif hétéroaryl palladié est ensuite formé par une réaction de transmétallation (Schéma 146, 1^{ère} possibilité). Une seconde hypothèse repose sur une chélation du cuivre, qui facilite la palladation catalytique réalisée selon un mécanisme de métallation – déprotonation concerté (Schéma 146, 2^{ème} possibilité).¹⁶⁵

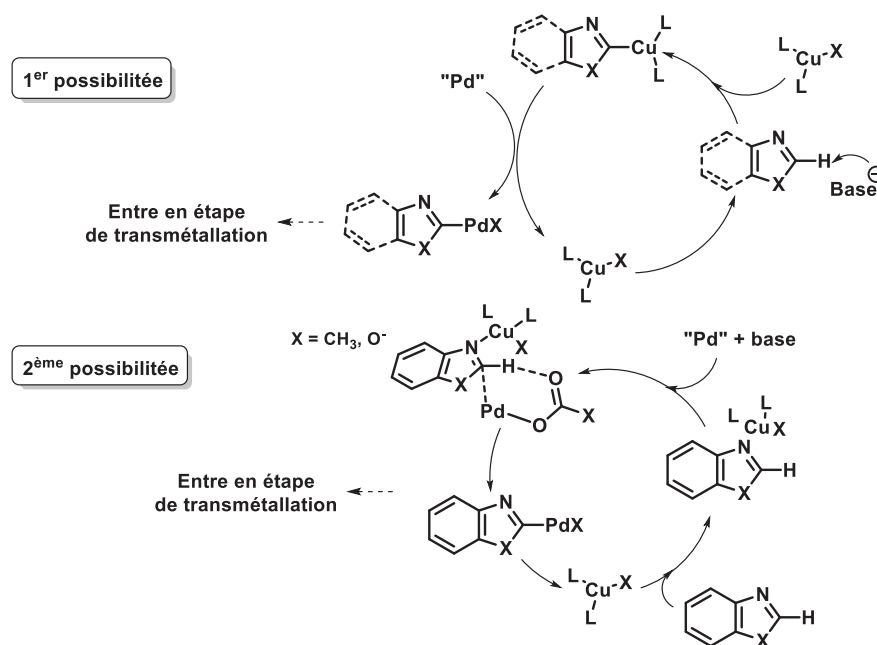
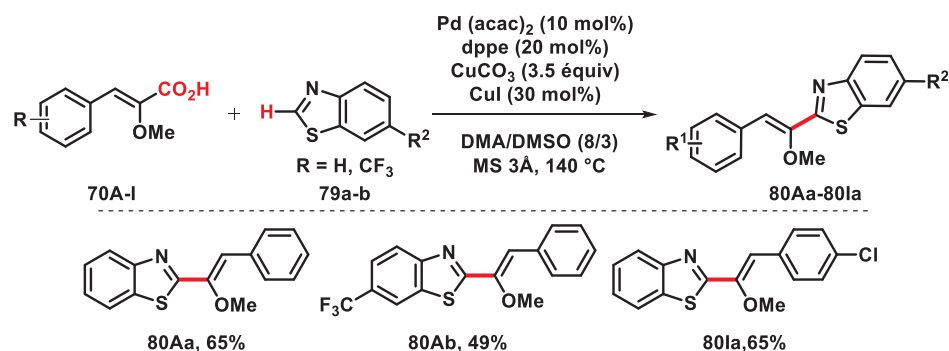


Schéma 146 : Voies possibles pour la génération du complexe σ -aryle palladié

Dans ce cas, le produit de couplage **80Aa** est obtenu avec un rendement de 65% (Schéma 147). L'ajout d'un substituant électroattracteur, le groupement trifluorométhyle, sur la partie aromatique du benzothiazole a permis de produire l'éther d'énol hétéroarylé **80Ab** avec un rendement correct de 49% (Schéma 147). Enfin, la présence d'un substituant sur l'acide cinnamique n'a pas d'influence notable sur le couplage, puisque le produit de couplage **80Ia** est obtenu avec un rendement de 42% (Schéma 147).



¹⁶⁵ Gorelsky, S. I. *Organometallics*, **2012**, 31, 794.

Schéma 147 : Réaction de couplage décarboxylant déshydrogénant d'acide cinnamique α -méthoxylé en série 1,3-thiazolique

III. - Conclusion et perspectives

Une méthodologie de couplage croisé décarboxylant de la liaison C–H de 1,3-diazole avec des acides cinnamiques α -méthoxylés a été mise au point. Cette méthodologie représente la première technique d'introduction directe de la fonction éther d'énol en position 2 des 1,3,4-oxadiazoles et des dérivés 1,3-diazoles. Elle est résumée sur le Schéma 148.

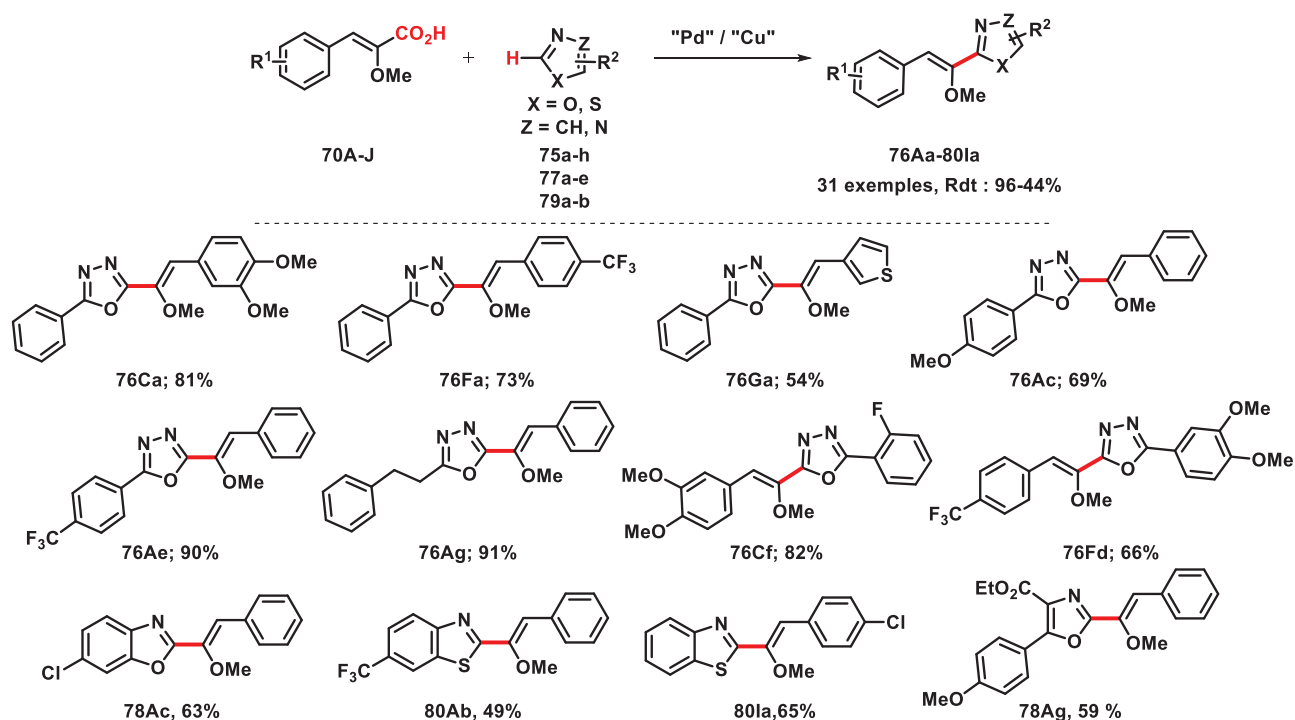


Schéma 148 : Méthodologie d'alcénylation directe de la liaison C–H des 1,3-diazoles

D'un point de vue général, ce travail a conduit au développement d'un nouveau concept de diversification structurale en fonctionnalisation directe de la liaison C–H d'hétérocycles, reposant sur l'introduction de fonctions organiques originales possédant un haut potentiel d'aménagement fonctionnel. Ainsi, et de façon intéressante, cette méthodologie représente une technique alternative d'introduction directe de cétones énolisables sur des dérivés hétéroaromatiques.

En effet, une analyse bibliographique a montré que l'introduction d'éthers d'énol dans les liaisons C–H d'hétérocycles est obtenue principalement par des réactions d'hydroarylation de dérivés cyanés sur la série indolique (Schéma 149).¹⁶⁶

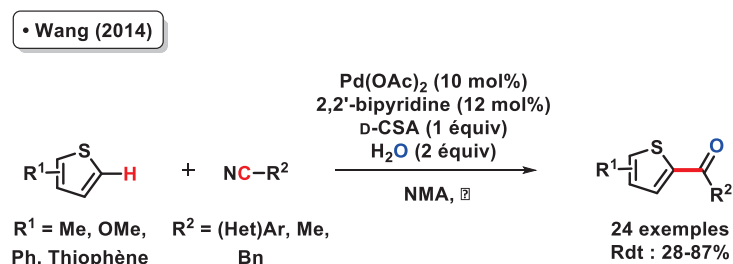


Schéma 149 : Synthèse de cétones hétérocycliques par addition pallado-catalysée de composés nitrés

Ainsi, la nouvelle méthodologie développée permet la préparation des cétones hétéroarylées par traitement au tribromure de bore dans le dichlorométhane des éthers d'énol hétérocycliques (Schéma 150).

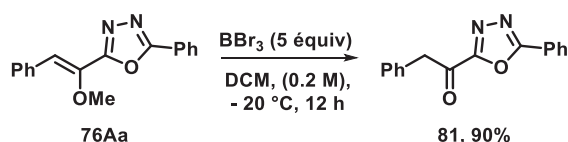


Schéma 150 : Préparation d'alkyles hétérocycles cétones

Il faut rappeler que les traitements d'hydrolyse en milieu acide se sont révélés inefficaces pour la déprotection de la fonction éther d'énol. Par ailleurs, la fonction méthoxy peut être valorisée en tant qu'électrophile dans les couplages croisés catalysés par le nickel, permettant d'accéder aux alcènes trisubstitués **83Aa** (Schéma 151).

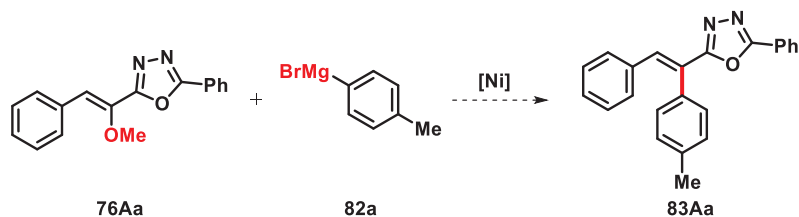


Schéma 151 : Réaction de couplage croisé de Kumada – Corriu pour la synthèse d'alcènes trisubstitués

Deux projets de valorisation sont actuellement en cours d'évaluation. Le premier propose une voie de synthèse pour la préparation de dérivés trihétérocycliques présents dans de nombreux produits

¹⁶⁶ (a) Ma, Y.; You, J.; Song, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1189 ; (b) Jiang, T.-S.; Wang, G. W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 788 ; (c) Jiang, T.-S.; Wang, G. W. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 369.

naturels.¹⁶⁷ Tout d'abord, une réaction de couplage décarboxylant – déshydrogénant sera réalisée, suivie d'une étape de déprotection de la fonction éther d'énol pour accéder à la cétone α – hétérocyclique **84**. Par la suite, une étape de bromation en position α de la cétone permettra de générer l'intermédiaire **85** nécessaire pour la réaction de Hantzsch afin d'obtenir le produit trihétéroaromatique désiré **86** (Schéma 152).

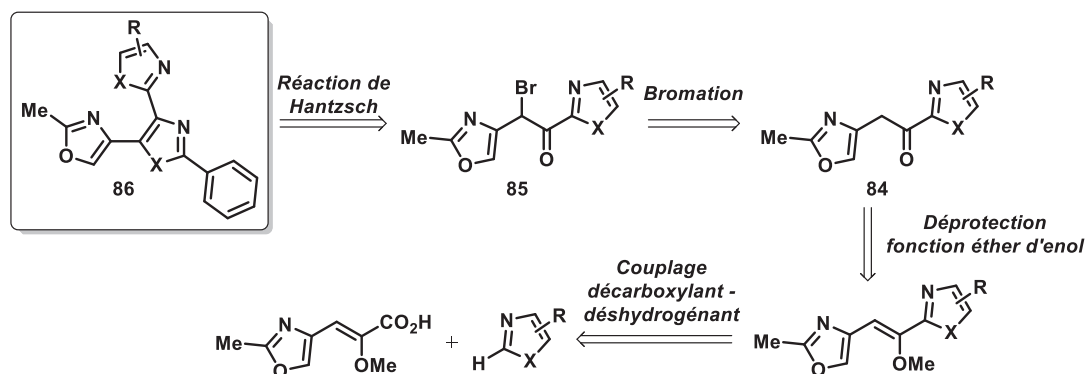


Schéma 152 : Schéma rétrosynthétique pour la formation du composé trihétéroaromatique

Le second projet consistera à développer une nouvelle voie de synthèse d'alcènes tétrasubstitués, et notamment des analogues hétérocycliques du Tamoxifène. Dans un premier temps, un couplage décarboxylant / déshydrogénant de l'acide cinnamique α -méthoxylé **70A** avec un hétérocycle sera envisagé, suivi d'une coupure de la liaison C–OMe par couplage de Kumada – Corriu afin d'y introduire un groupement éthyle, conduisant au composé **87**. Enfin, une dernière étape impliquant une réaction de couplage croisé de Heck permettra d'obtenir l'analogue hétérocyclique du Tamoxifène **88** (Schéma 153).

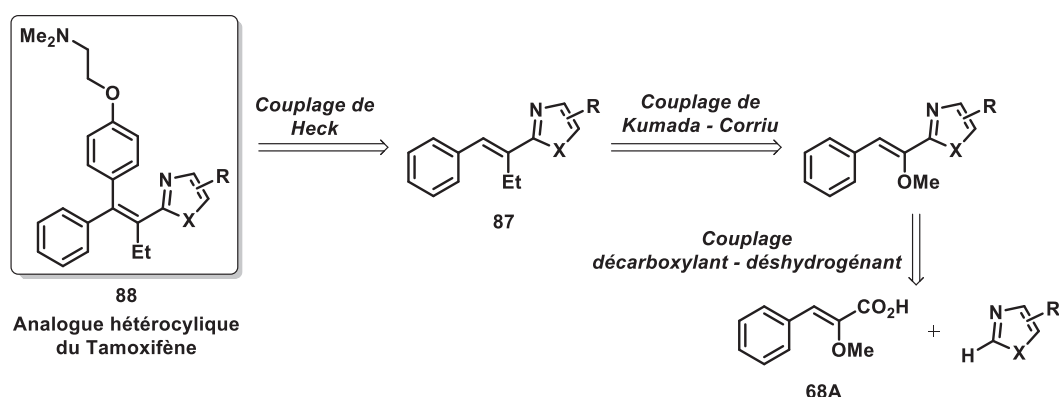


Schéma 153 : Rétrosynthèse d'analogue hétérocyclique du Tamoxifène

¹⁶⁷ Riego, E.; Hernández, D.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Synthesis*, **2005**, 12, 1907.

Conclusion Générale

La fonctionnalisation des hétérocycles aromatiques est l'un des axes de recherche les plus importants en méthodologie de synthèse organique et suscite un fort intérêt dans plusieurs sciences chimiques telles que les produits naturels, les médicaments et les matériaux organiques. La chimie organométallique et la catalyse par les métaux de transition apportent depuis plus d'un siècle une contribution majeure à ce domaine de recherche. La principale découverte primée en 2010 par le comité Nobel est le couplage croisé catalysé par les métaux de transition des hétérocycles métallés ou halogénés sur des sites métallophiles ou nucléophiles avec des molécules (pseudo)halogénées.

Les défis méthodologiques contemporains reposent en grande partie sur le concept du '*mieux avec moins*' et visent notamment au développement de couplages croisés directs catalytiques impliquant des liaisons C-CO₂H et C-H avec le souci (i) d'éviter la préparation et/ou l'isolement d'intermédiaires organométalliques hautement réactifs souvent préparés dans des conditions drastiques et/ou sensibles à l'humidité et parfois instables, (ii) de réduire la production massive de sels; (iii) d'éviter les étapes de protection/déprotection des fonctions sensibles aux attaques nucléophiles et (iv) d'accroître les sites de fonctionnalisation.

Ce travail de thèse s'inscrit dans ce contexte et a pour objectif le développement de nouveaux couplages croisés directs décarboxylants de type C-CO₂H / C-X et C-CO₂H / C-H catalysés par le palladium et assistés par le cuivre ou l'argent impliquant deux partenaires de couplage inédits, les acides carboxyaziniques *N*-oxydés et les acides cinnamiques α -méthoxylés, traités dans deux parties distinctes (Schéma 154).

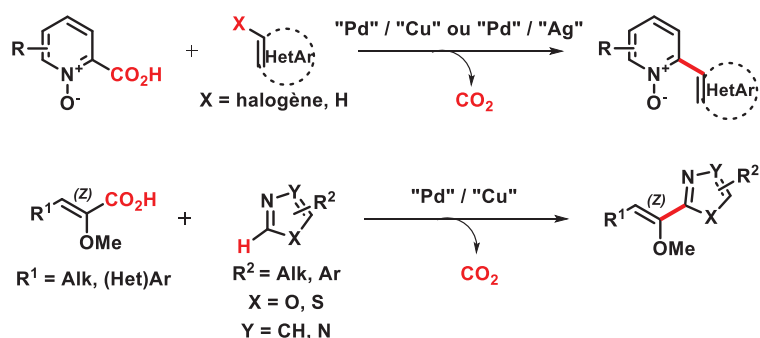


Schéma 154 : Couplages croisés décarboxylants de type C-CO₂H / C-X et C-CO₂H / C-H sur les carboxyazines *N*-oxydées et sur les acides cinnamiques α -méthoxylés

Le premier chapitre a été axé sur le couplage décarboxylant d'acides carboxyaziniques avec des halogénoarènes, actuellement très peu étudiés. Une activation par oxydation du noyau azinique a été d'emblée privilégiée avec plusieurs objectifs : (i) faciliter le processus d'*ipso*-décarboxylation-métallation, (ii) masquer l'atome d'azote pyridinique susceptible de conduire à des intermédiaires

métalliques fortement stabilisés et peu réactifs ; (iii) profiter de l'oxydation pour fonctionnaliser plus en avant la pyridine. Les performances du cuivre et de l'argent ont été évaluées dans le processus clé de décarboxylation-méallation révélant une meilleure efficacité du cuivre par calculs DFT (Schéma 155).

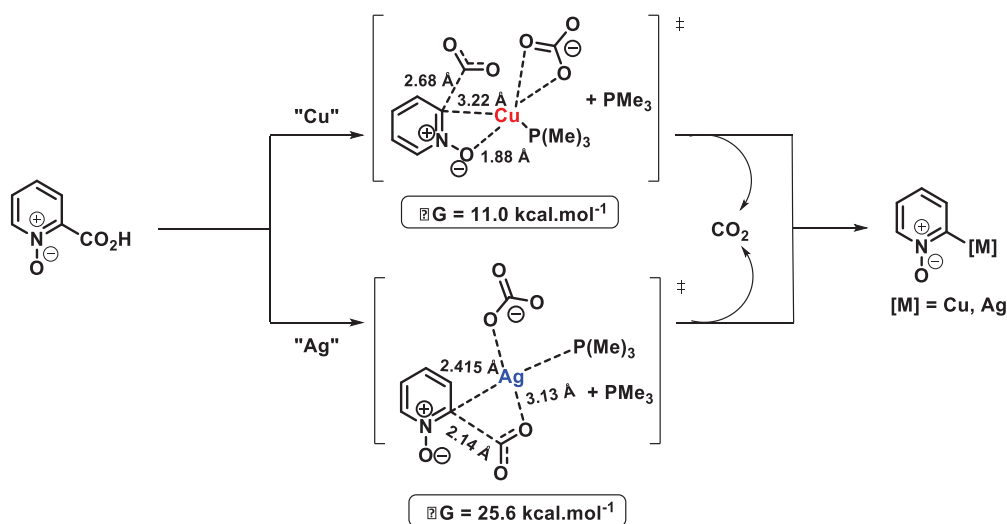


Schéma 155 : Energies d'activation du processus de décarboxylation – méallation au cuivre et à l'argent calculées par DFT

Une première étude du couplage croisé décarboxylant des acides quinaldiques et picoliniques *N*-oxylés avec des halogénoarènes a été réalisée. La catalyse coopérative Pd(0) / Ag(I) s'est révélée plus performante que celle au Pd(0) / Cu(I) d'une part en terme d'efficacité, permettant l'arylation d'une large gamme halogénoarènes avec des bons rendements ; D'autre part, elle a permis les réactions d'hétéroarylation ; En dernier lieu, les premiers couplages d'acides picoliniques substitués ont pu être réalisés avec succès. En particulier, nous avons pu constater que seule la catalyse coopérative Pd(0)/Ag(I) permet le couplage en lieu et place de la fonction acide carboxylique (Schéma 156).

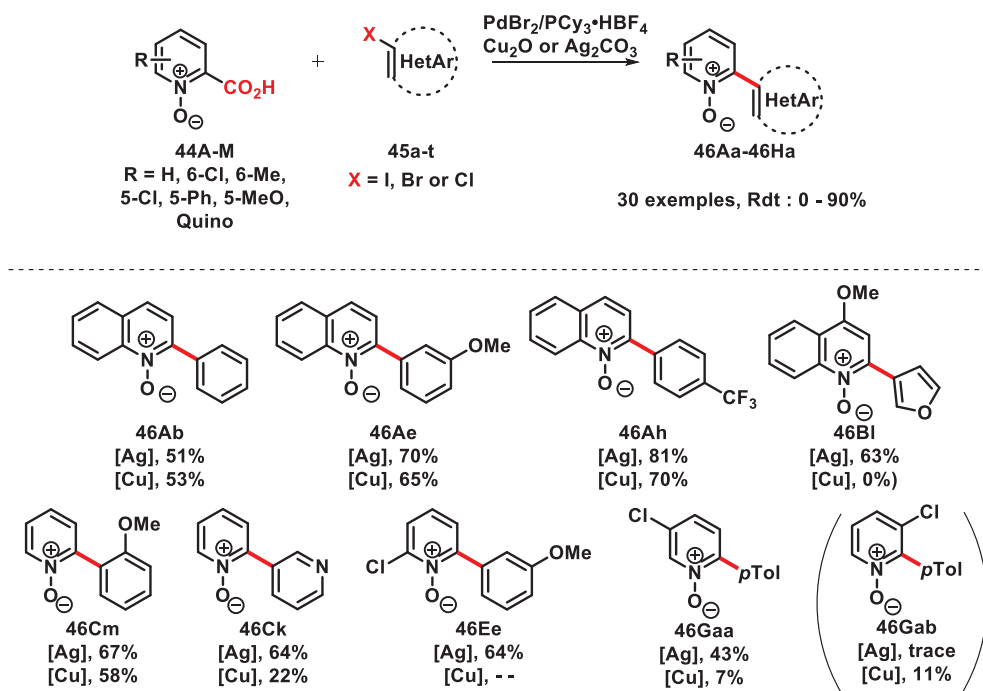


Schéma 156 : Couplage croisé décarboxylant de carboxyazines *N*-oxydées avec des halogénoarènes sous bis catalyse Pd(0) / Cu(I) et Pd(0) / Ag(I)

L'ensemble de ces faits expérimentaux ont conduit à la conclusion que la co-catalyse à l'argent favorise la catalyse coopérative conventionnelle initialement décrite par l'équipe de Gooßen (Schéma 157, cycles A et C). En particulier, elle permet de délivrer l'intermédiaire azinylcuivre par *ipso* décarboxylation-méallation de façon synchrone à la catalyse palladiée, qui par transméallation suivie d'une étape d'élimination réductrice conduit à la recombinaison des fragments carbonés. Paradoxalement, la co-catalyse au cuivre définie comme la plus efficace pour le processus clé de décarboxylation – méallation par calculs DFT, induit une perte de la coopération de la bis-catalyse au profit d'une réaction de protodécarboxylation. Par conséquent une séquence compétitive de proto-décarboxylation suivie d'une arylation directe de la liaison C–H des azines *N*-oxydées générées *in situ* est favorisée (Schéma 157, cycles B et C).

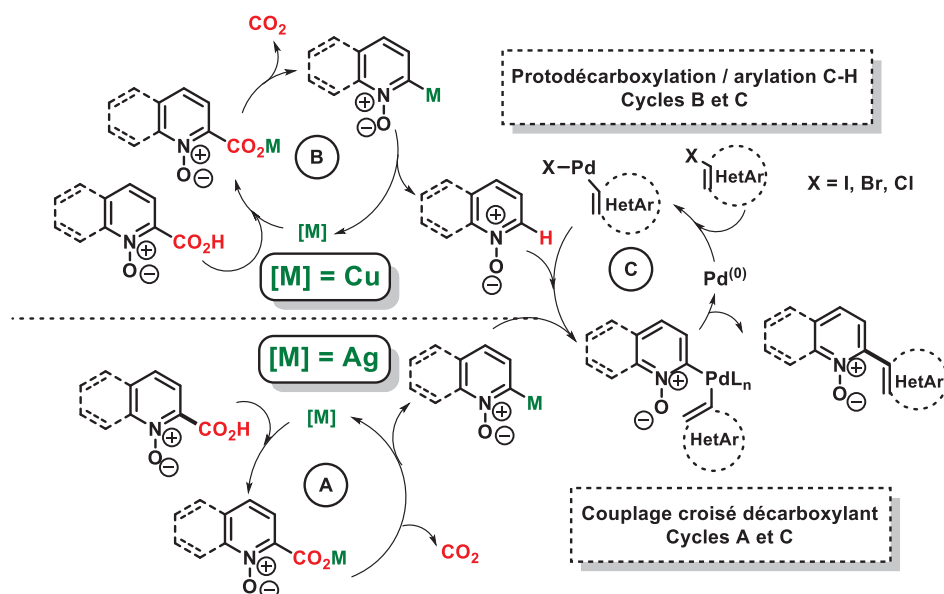


Schéma 157 : Cycle catalytique de la réaction de couplage croisé direct décarboxylant en série 2-carboxyazine *N*-oxydée

Il faut noter tout d'abord que deux autres méthodologies en série acide picolinique et picolinate développées au cours de notre travail par les équipes de Wu et Stoltz sont actuellement disponibles. Elles ne concernent cependant que l'arylation des modèles non substitués et seulement trois exemples d'hétéroarylation ont été décrits. En outre l'arylation directe de la liaison C–H des azines *N*-oxydées représente une méthodologie très attractive en termes d'économie d'atomes. La principale limitation demeure l'hétéroarylation (Schéma 158).

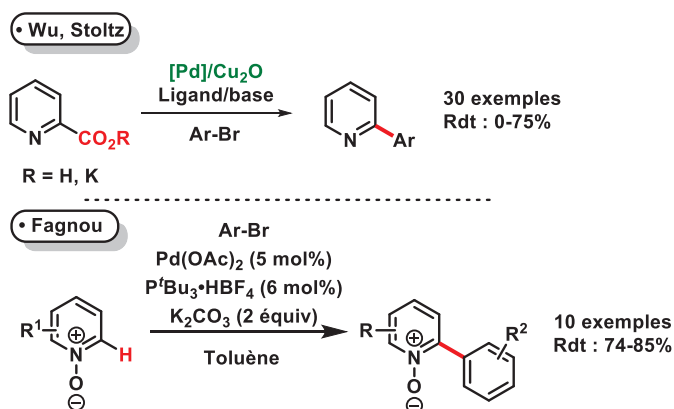


Schéma 158 : Couplage croisé décarboxylant de l'acide picolinique et arylation directe de la liaison C–H de la pyridine *N*-oxydée

Par conséquent, la nouvelle méthodologie de couplage décarboxylant des azines *N*-oxydées avec des halogénoarènes comporte plusieurs innovations méthodologiques. En premier lieu, de façon intéressante, cette méthodologie est très efficace et permet pour la première fois le couplage d'acides picoliniques substitués. En second lieu, elle constitue une alternative synthétique et complémentaire à

l'arylation directe de la liaison C–H de Fagnou sur deux points en particulier, l'hétéroarylation et l'obtention d'isomères de positions.

La méthodologie a ensuite été étendue avec succès au noyau isoquinoline de façon à proposer une première méthodologie d'arylation directe de la position 3 complémentaire de l'arylation directe de la liaison C–H de Fagnou spécifique de la position 1 (Schéma 159).

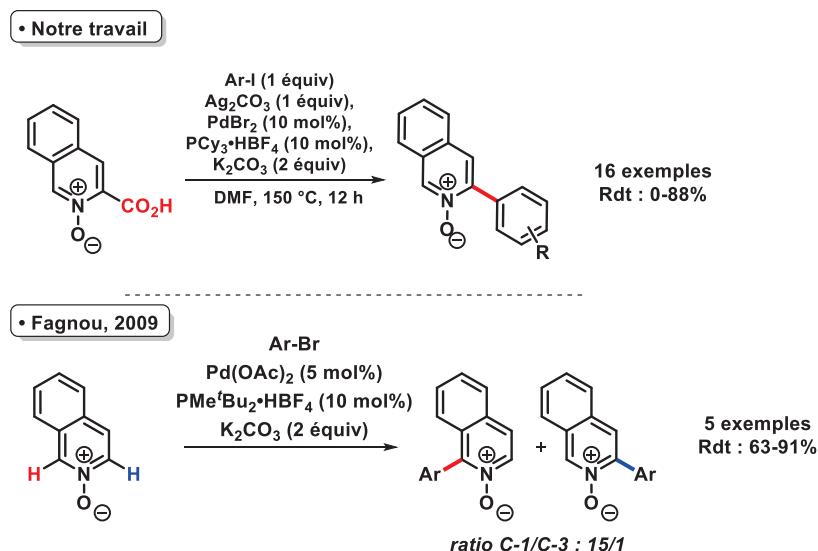


Schéma 159 : Couplage croisé décarboxylant de l'acide isoquinoline 3-carboxylique *N*-oxydée et arylation directe de la liaison C–H de l'isoquinoline *N*-oxydée

En perspective de ce projet, une extension de cette méthodologie a été initiée pour le développement de couplages décarboxylants déshydrogénants de type C–CO₂H / C–H. Le défi majeur de cette méthodologie est le remplacement de l'étape d'addition oxydante par un processus de palladation catalytique du partenaire de couplage hétérocyclique (Schéma 160).

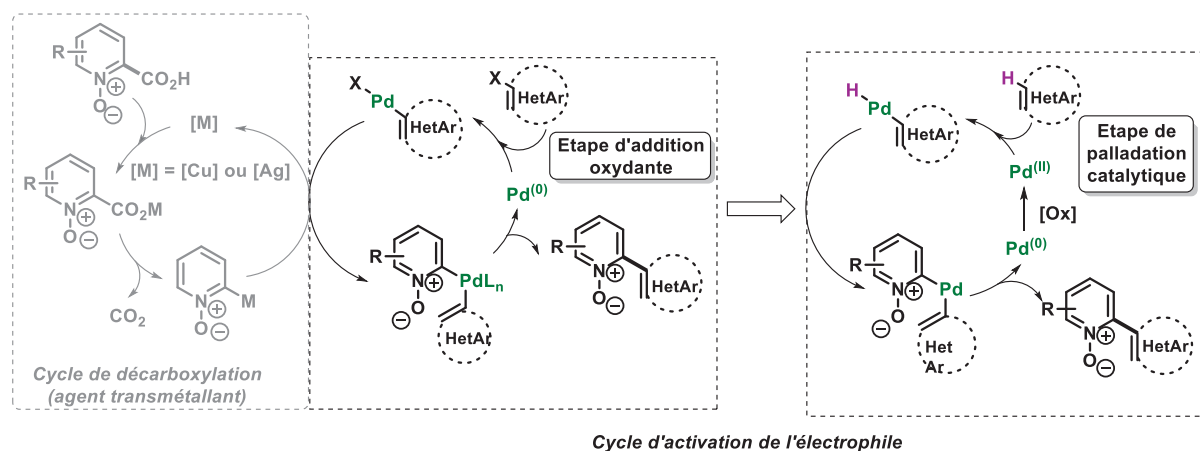


Schéma 160 : Cycle catalytique de l'activation de l'espèce électrophile catalysée par le palladium

Les premières études effectuées sous catalyse coopérative Pd(II) / Ag(I) sur le 2-méthylthiophène et le 4,5-diméthylthiazole se sont révélées concluantes, et une généralisation de cette

méthodologie avec d'autres séries 1,3-diazoliques sera envisagée pour la suite de ce projet (Schéma 161).

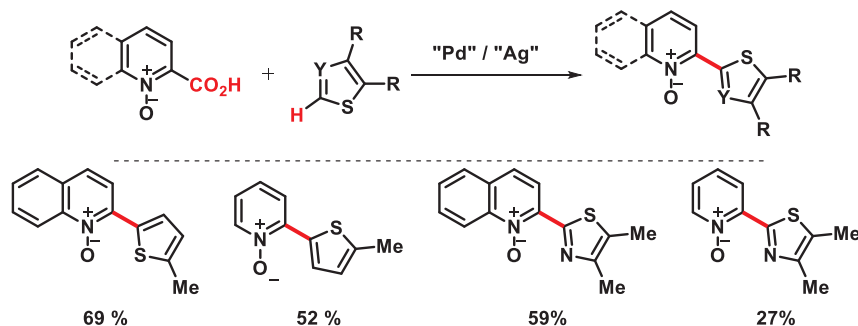


Schéma 161 : Hétéroarylation de l'acide quinaldique et picolonique *N*-oxydés *via* une réaction de couplage décarboxylant / deshydrogénant

Un second travail a porté sur une première évaluation des acides cinnamiques α -méthoxylés dans le couplage croisé oxydant des hétérocycles de type C–CO₂H / C–H pallado-catalysé et assisté par le cuivre. Le couplage des 1,2,3-oxadiazoles a tout d'abord été développé en utilisant une co-catalyse au cuivre. Il s'opère par concomitance entre une catalyse au palladium (II), impliquée dans le processus de déprotonation – métallation de l'hétérocycle, avec une catalyse au cuivre (II), qui induit l'étape de décarboxylation – métallation. Le couplage est ensuite obtenu par une séquence de transmétallation suivie d'une élimination réductrice (Schéma 162).

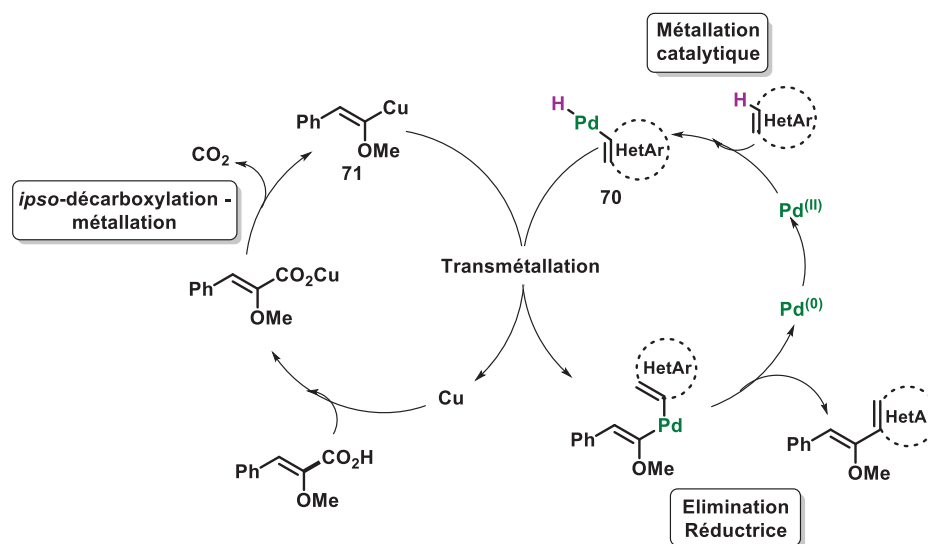


Schéma 162 : Cycle catalytique de la réaction de couplage croisé décarboxylant / deshydrogénant de type C–CO₂H / C–H

Cette méthodologie s'est révélée très performante car elle permet l'introduction inédite de fonction éther d'énol en position 2 de divers hétéroaromatiques en présence d'une large gamme d'acides cinnamiques α -méthoxylés. Cette dernière est *stéréospécifique* car seul l'isomère (*Z*) est

obtenu, et *régiospécifique* car l'hétéroarylation prend en lieu et place de la fonction acide carboxylique (Schéma 163).

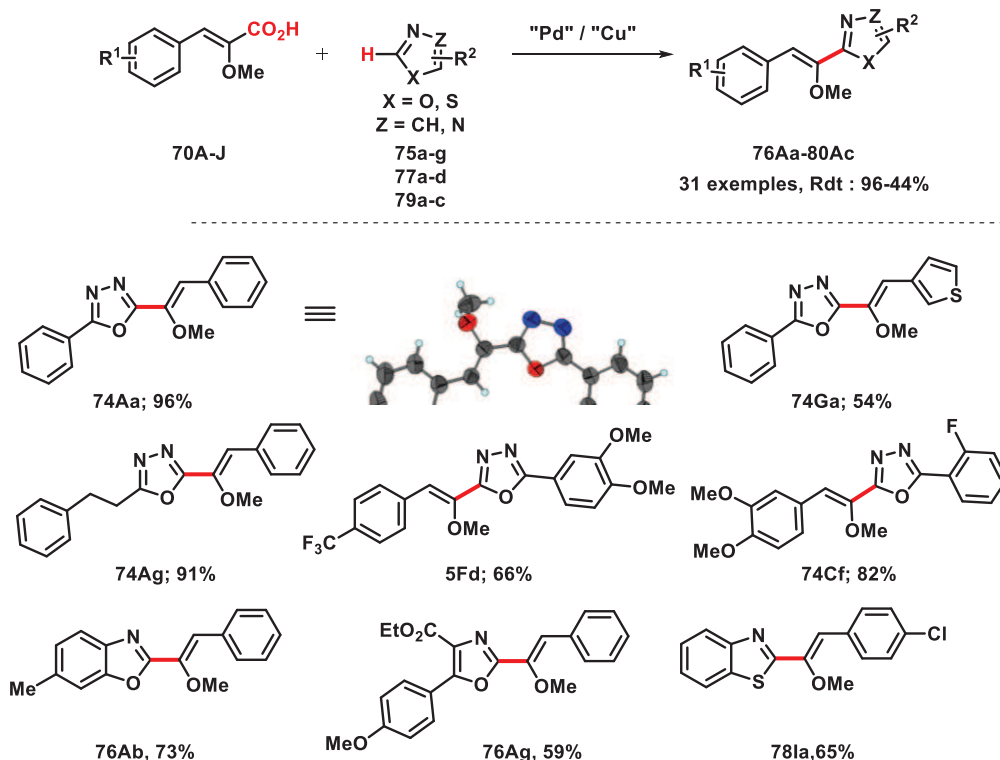


Schéma 163 : Méthodologie d'alcénylation directe de la liaison C-H des 1,3-diazoles

D'un point de vue général, ce travail a conduit au développement d'un nouveau concept de diversification structurale en fonctionnalisation directe de la liaison C-H d'hétérocycles, reposant sur l'introduction de fonctions organiques originales possédant un haut potentiel d'aménagement fonctionnel. Enfin, cette méthodologie représente une technique alternative d'introduction directe de cétones α , β -énolisables sur des dérivés hétéroaromatiques.

La perspective de ce projet est axée sur deux valorisations de cette méthodologie. La première est de valoriser la fonction méthoxy en tant qu'électrophile *via* des couplages croisés de Kumada – Corriu. Ainsi, des couplages orthogonaux régiosélectifs décarboxylants déshydrogénants suivis d'une réaction de Kumada – Corriu permettront d'accéder à des alcènes trisubstitués. En définitive, ce premier axe met en avant les acides cinnamiques α -méthoxylé non plus comme des cétones α , β -énolisables masquées uniquement mais aussi comme une alternative aux alcènes *gem*-dihalogénés pour la synthèse d'alcènes trisubstitués. En effet, ces derniers ne peuvent pas être utilisés comme briques moléculaires pour les réactions d'alcénylation directe à cause d'une réaction parasite de

déshydrohalogénération générant ainsi *in situ* l'halogénure d'alcyne qui peut réagir ensuite avec l'hétérocycle pour conduire au produit alcynilé (Schéma 164).¹⁶⁸

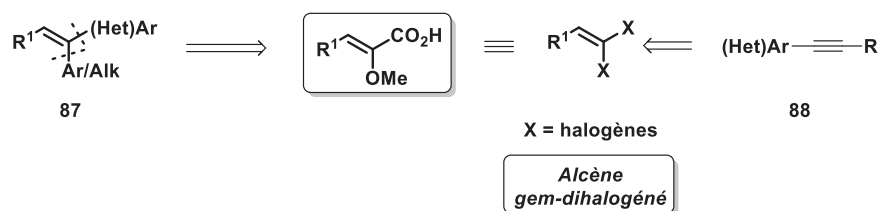


Schéma 164 : équivalent synthétique des acides cinnamiques α-méthoxylé

Ce projet sera ensuite mis à profit pour la synthèse d'un analogue hétérocyclique du Tamoxifène. Le schéma rétrosynthétique de cet alcène tétrasubstitué est présenté Schéma 165. Une première réaction de couplage croisé décarboxylant - déshydrogénant conduit à l'éther d'énol désiré, suivi d'une réaction de Kumada - Corriu pour l'introduction du groupement éthyle. Enfin, une dernière étape impliquant une réaction de Heck permettra d'obtenir un dérivé hétérocyclique du Tamoxifène.

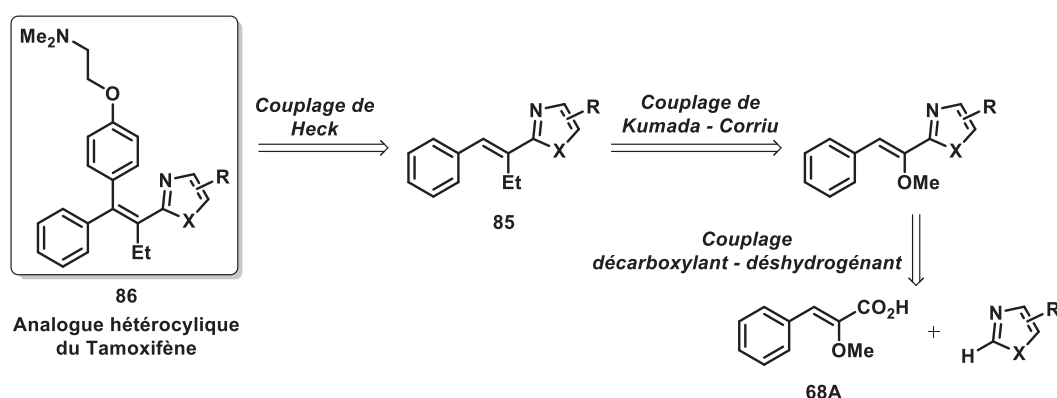


Schéma 165 : Rétrosynthèse d'analogue hétérocyclique du Tamoxifène

Quant au second projet de valorisation, il permettra de proposer une voie de synthèse pour la préparation de triazoles présents dans de nombreux produits naturels. Une première réaction de couplage croisé décarboxylant – déshydrogénant sera mise en jeu, suivie d'une étape de déprotection de la fonction éther d'énol. La cétone α-hétérocyclique **82** générée entrera dans une étape de bromation pour conduire à l'intermédiaire **83**, requis pour la réaction de Hantzsch afin d'obtenir le produit trihétéroaromatique désiré **84** (Schéma 166).

¹⁶⁸ Berciano, B. P. ; Lebrequier, S.; Besselièvre, F. ; Piguel, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4038 ; (b) Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344 ; (c) Ackermann, L.; Kornhaas, C.; Yingju, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1824.

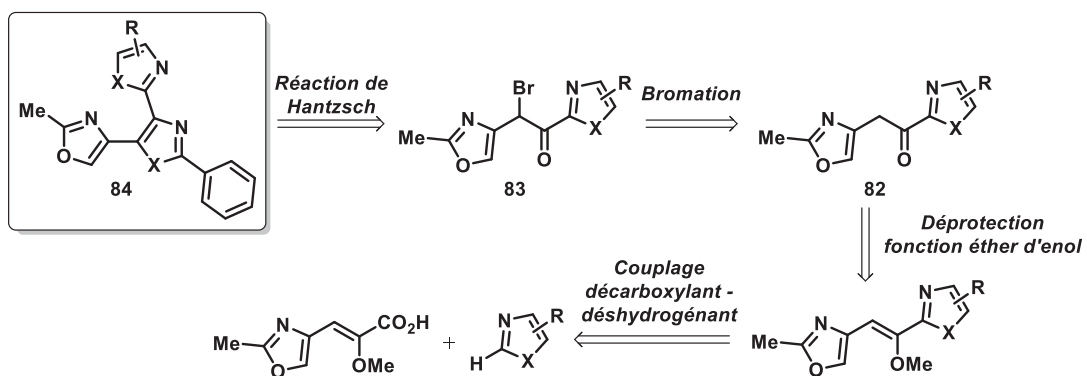


Schéma 166 : Schéma rétrosynthétique pour la formation du composé trihétéroaromatique

Experimental Part

General information:

Solvents and reagents

All commercially available reagents were used as received, except otherwise specified. Palladium catalyst and phosphine ligands were stored in desiccators as well as inorganic bases after drying over P_2O_5 in vacuo at high temperature. Extra dry dioxane, DMF, DMA and MeOH were obtained from Accros Organic® in sealed bottles over 3Å or 4Å molecular sieves and stored under N_2 . Toluene and CH_2Cl_2 were distilled from CaH_2 . THF were distilled from Na/benzophenone.

Purification

Chromatography columns were performed using silica gel (mesh size 60-80 mesh). TLC were performed using Merck® TLC silica gel 60 F₂₅₄ and product revealed by UV irradiation ($\lambda = 254$ nm).

Analysis

1H and ^{13}C NMR spectra were recorded at room temperature on a Bruker Advance spectrometer operating at 300 MHz and 75 MHz respectively. Chemical shifts (δ) are given as ppm relative to the residual solvent peak (7.26 for 1H and 77.16 for ^{13}C in $CDCl_3$). Splitting patterns are indicating as follow: br: broad; s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quartet; qt: quintuplet; sp: septuplet; dd: doublet of doublet; dt: doublet of triplet; tt: triplet of triplet; qt: quintuplet; m: multiplet.

IR spectra were obtained with Bomen MB-100 (KBr pellet) or Perkin Elmer Spectrum 100 FT IR spectrometers.

Microanalyses were carried out on the flash 2000 series from Thermo Fisher.

Melting Point were measured on a Fisher Scientific hot stage melting point apparatus and are uncorrected.

GC/MS analysis (EI, 70 Ev) were performed on the Agilent GC: 6850, MS: 5975 using HP-5MS column (30 m x 0.25 mm x 0.25 μm) with the following method: 50 °C (2 min) to 250 °C (15 min) with an increase of 25 °C.min⁻¹.

Mass analysis (ESI) were performed on a LCQ Advantage.

General procedures

General procedure A – oxidation of Carboxyazine : compound 44A-44K.

Carboxyazine **43A-K** (1.0 equiv) and Urea Hydrogen Peroxyde (UHP) complex (2.0 equiv) were dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (0.3 M) in a N_2 atmosphere. The mixture was cooled to 0 °C and trifluoroacetic anhydride (2 equiv) was added dropwise. After 30 min at 0°C, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred during 12 hours. A saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ aqueous solution was added. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was crush with Et_2O and filtered to afford the desired carboxyazine *N*-oxide **44A-K** which is dried under vacuum over P_2O_5 .

General procedure B – Decarboxylative cross-coupling of quinaldic acid N-oxide under palladium (0) / copper (I) catalysis with aryl halide: compound 46Aa – 46Ak

A flame-dried tube cooled by N_2 was charged with (hetero)aryl bromides **45a-k** or chlorides **59f-j** (1 equiv), quinaldic acid *N*-oxide **44A-44B** (1.5 equiv), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (0.10 equiv), PdBr_2 (0.10 equiv), Cu_2O (20 mol%) and Cs_2CO_3 (3 equiv) and anhydrous 1,4-Dioxane (0.2 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 150 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

General procedure C – Decarboxylative cross-coupling of picolinic acid N-oxide under palladium (0) / copper (I) catalysis with aryl halide: compound 46Ca – 46Ha

A flame-dried tube cooled by N_2 was charged with (hetero)aryl bromides **45a-o** (1 equiv), picolinic acid *N*-oxide **44C-H** (2.0 equiv), $\text{PCy}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (0.10 equiv), PdBr_2 (0.10 equiv), Phenanthroline (0.5 equiv), Cu_2O (0.5 equiv) and K_2CO_3 (3 equiv) and anhydrous DMF (0.2 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 150 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

*General procedure D – Decarboxylative cross-coupling of quinaldic and picolinic acid N-oxide under palladium (0) / silver (I) with aryl halide: compound **46Aa – 46Ha***

A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with aryl iodides **60a-p** (1 equiv), 2-carboxyazine N-oxide **44A-44B** (2.0 equiv), PCy₃•HBF₄ (0.10 equiv), PdBr₂ (0.10 equiv), Ag₂CO₃ (1 equiv) and Cs₂CO₃ (3 equiv) and anhydrous 1,4-Dioxane (0.2 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 150 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

*General procedure E – Decarboxylative cross-coupling of isoquinaldic acid N-oxide under palladium (0) / silver (I): compound **46Ka – 46Kt***

A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with aryl iodides **60a-t** (1 equiv), isoquinaldic acid N-oxide **44K** (2.0 equiv), PCy₃•HBF₄ (0.10 equiv), PdBr₂ (0.10 equiv), Ag₂CO₃ (1 equiv) and K₂CO₃ (3 equiv) and anhydrous DMF (0.2 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 150 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

*General procedure F – Decarboxylative cross-coupling of quinaldic and picolinic acid N-oxide under palladium (0) / silver (I) with thiophene derivative: compound **64Aa – 64Cc***

A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with heterocycle **64a-c** (1 equiv), 2-carboxyazine N-oxide **44C-H** (2.0 equiv), PdBr₂ (0.10 equiv), AgOAc (4 equiv) and KOPiv (2 equiv), anhydrous 1,4-Dioxane and DMSO (90/10, 0.2 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 150 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

General procedure G – Decarboxylative cross-coupling of quinaldic and picolinic acid N-oxide under palladium (0) / silver (I) with thiazole derivative: compound 66Aa – 66Ca

A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with heterocycle **65a** (1 equiv), 2-carboxyazine N-oxide **44C-H** (2.0 equiv), PdBr₂ (0.10 equiv), Ag₂CO₃ (4 equiv) and K₂CO₃ (2 equiv), anhydrous 1,4-Dioxane and DMSO (90/10, 0.2 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 150 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

General procedure H – Synthesis of α-methoxycinnamic acid: compound 70A-J

At -78 °C, *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 1.37 equiv) was added to a solution of diisopropylamine (1.43 eq) in dry THF (0.6 M according to the aldehyde). After stirred for 30 min at the same temperature, a solution of methyl 2-methoxyacetate **67** (1.15 equiv) in THF (0.6 M according to the aldehyde) was added dropwise. The mixture was stirred for 20 min at -78 °C, allowed to warm to -40 °C, and a solution of aromatic aldehyde **68B-J** (1 equiv) in THF (1.75 M according to the aldehyde) was added dropwise. Then, benzenesulfonyl chloride (1.3 equiv) was added and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The reaction was quenched with brine and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The residue was mixed with triethylamine (4.5 equiv) and heated under reflux in an oil bath for 3 h. After cooling to room temperature, the mixture was concentrated, and 3M HCl was added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography to yield the unsaturated carboxylic ester.

To a stirred solution of carboxylic ester in a mixture of THF and water (1: 1; 0.5 M) was added LiOH.H₂O (2.5 equiv). The mixture was stirred for 1 h under reflux. The reaction mixture was cooled to room temperature and 1M HCl was added to the solution until pH = 1. The precipitate was filtered off and the solution was extract with CH₂Cl₂ (3x). The precipitate was added to the combined organic layers and were dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuum. The crude product was crushed in pentane, filtered and dried under vacuum.

General procedure I – Decarboxylative cross-coupling of α -methoxycinnamic with 1,3,4-oxadiazole: compound 76Aa – 76Jf

A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with α -methoxycinnamic acid **70A-J** (2 equiv), 1,3,4-oxadiazole derivative **75a-f** (1.0 equiv), dppe (0.20 equiv), Pd(acac)₂ (0.10 equiv), CuCO₃.Cu(OH)₂ (3.5 equiv) and molecular sieve 3 Å (150 mg/0.15 mmol). The tube was evacuated and filled back with N₂ three time before adding anhydrous DMA and anhydrous DMSO (80:30 ; 0.1 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 140 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

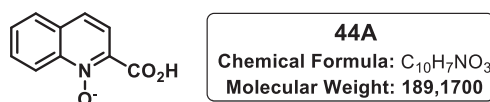
General procedure J – Decarboxylative cross-coupling of α -methoxycinnamic with oxazole: compound 78Aa – 78Ca

A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with α -methoxycinnamic acid **70A-C** (2 equiv), oxazole derivative **77a-e** (1.0 equiv), dppe (0.20 equiv), PdCl₂ (0.10 equiv), CuCO₃.Cu(OH)₂ (3.5 equiv) and molecular sieve 3 Å (150 mg/0.15 mmol). The tube was evacuated and filled back with N₂ three time before adding anhydrous DMA and anhydrous DMSO (80:30 ; 0.1 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 140 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

General procedure K – Decarboxylative cross-coupling of α -methoxycinnamic with oxathiazole: compound 78Aa – 78Ia

A flame-dried tube cooled by N₂ was charged with α -methoxycinnamic acid **70A-I** (2 equiv), oxathiazole derivative **79a-b** (1.0 equiv), dppe (0.20 equiv), Pd(acac)₂ (0.10 equiv), CuCO₃.Cu(OH)₂ (3.5 equiv), CuI (0.3 equiv) and molecular sieve 3 Å (150 mg/0.15 mmol). The tube was evacuated and filled back with N₂ three time before adding anhydrous DMA and anhydrous DMSO (80:30 ; 0.1 mol.L⁻¹). The tube was sealed and heated to 140 °C for 12 hours. The reaction mixture was filtered through a plug of celite (washed with acetone and MeOH) and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash column chromatography.

Experimental section :

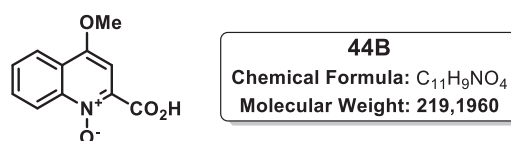
Synthesis of quinoleic acid *N*-oxides

2-carboxyquinoline *N*-oxide **44**. Compound 1a was prepared from quinaldic acid (2 g, 11.5 mmol) according to the general procedure A to afford the desired compound (2.1 g, 11.1 mmol, 96%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁶⁹

Aspect : brow cottonny solid

mp : 150 – 152 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.82 – 8.75 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 2H), 7.86 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H).



2-Carboxy-4-methoxyquinoline *N*-oxide **44B**. Compound **44B** was prepared from 2-carboxy-4-methoxyquinoline (1.63 g, 8.0 mmol) according to the general procedure A to afford the desired compound (0.54 g, 2.46 mmol, 31%).

Aspect : white powder

mp = 181 – 183 °C (CH₂Cl₂/PE).

IR (neat) v_{max}: 3115, 3078, 1674, 1597, 1388, 1327, 1115, 967, 860, 820, 770 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 8.33 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.20 (s, 3H).

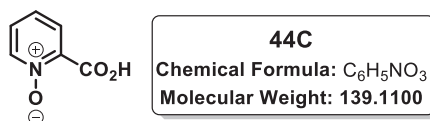
¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 162.32 (C), 158.19 (C), 138.47 (C), 136.32 (C), 133.13 (CH), 130.00 (CH), 123.23 (C), 123.07 (CH), 119.30 (CH), 100.6 (CH), 57.3 (CH₃).

MS (ESI-TOF): *m/z* 220.4 [M+H]⁺.

¹⁶⁹ Yang, K.; Qiu, Y.; Li, Z.; Wang, Z.; Yao, Z.; Jiang, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3151.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{11}H_{10}NO_4$: 220.0620; found: 220.0623.

Synthesis of picolinic *N*-oxides

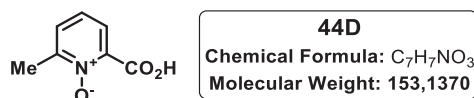


2-carboxypyridine *N*-oxide **44C**. Compound **44C** was prepared from picolinic acid (1 g, 8.12 mmol) according to the general procedure A to afford the desired compound (0.96 g, 6.90 mmol, 85%). Exhibited spectra data identical to the commercial product.¹⁶⁹

Aspect : white solid

mp : 139 – 141 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.46 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 7.6, 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 6.8, 6.0, 1.8 Hz, 1H)

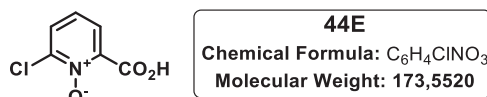


6-Methylpicolinic acid *N*-oxide **44D**. Compound **44D** was prepared from 6-methylpicolinic acid (500 mg, 3.65 mmol) according to the general procedure A to afford the desired compound (0.2 g, 1.31 mmol, 35%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁷⁰

Aspect : White powder

mp: 145 – 147 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.35 (dd, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 2.66 (s, 3H).



¹⁷⁰ Gou, R.-H.; Li, G.; Yang, R.-D.; Yan, L. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2006**, 36, 365.

6-Chloropicolinic acid *N*-oxide **44E**. Compound **44E** was prepared from 6-chloropicolinic acid (1 g, 6.35 mmol) according to the general procedure A to afford the desired compound (0.71 g, 4.09 mmol, 65%).

Aspect : white solid

mp = 195 – 197 °C (Trituration in Et₂O).

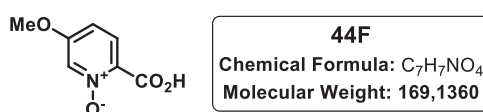
IR (neat) ν_{max} 3056, 1722, 1465, 1383, 1015, 820, 763 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.23 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.44 (C), 140.80 (C), 138.49 (C), 131.32 (CH), 130.96 (CH), 127.10 (CH).

MS (ESI-TOF) *m/z* 174.6 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₆H₅ClNO₃: 173.9958; found: 173.9951.



5-Methoxypicolinic acid *N*-oxide **44F**. Compound **44F** was prepared from 5-methoxypicolinic acid (1 g, 6.53 mmol) according to the general procedure A to afford the desired compound (0.82 g, 4.85 mmol, 75%).

Aspect : white solid

mp = 153 – 155 °C (Trituration in Et₂O).

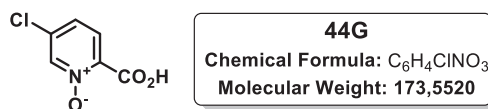
IR (neat) ν_{max} 3058, 2118, 1693, 1613, 1548, 1411, 1158, 996, 774 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H).

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.82 (C), 159.93 (C), 129.21 (C), 129.02 (CH), 127.29 (CH), 118.63 (CH), 57.44 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 170.2 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₇H₈NO₄: 170.0453; found: 170.0454.



5-Chloropicolinic acid *N*-oxide **44G**. Compound **44G** was prepared from 5-chloropicolinic acid (1 g, 6.35 mmol) according to the general procedure A to afford the desired compound (0.82 g, 4.72 mmol, 75%).

Aspect : white solid

mp = 150 – 152 °C (Trituration in Et₂O).

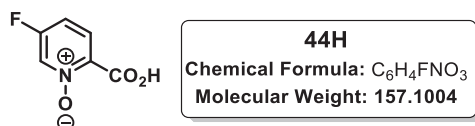
IR (neat) vmax: 3121, 3060, 1683, 1594, 1456, 1389, 1245, 1078, 984, 918, 772 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.1, 1.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 160.32 (C), 138.50 (CH), 135.73 (C), 135.29 (C), 132.14 (CH), 128.87 (CH).

MS (ESI-TOF) *m/z* 174.5 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₆H₅ClNO₃: 174.9958; found: 174.9951.



5-Fluoropicolinic acid *N*-oxide **44H**. Compound **44H** was prepared from 5-fluoropicolinic acid (1 g, 7.09 mmol) according to the general procedure A to afford the desired compound (0.83 g, 5.28 mmol, 75%).

Aspect : white solid

mp = 169 – 171 °C (Trituration in Et₂O).

IR (neat) vmax: 3345.3, 3076.6, 1667.6, 1612.7, 1572.3, 1519.9, 1454.7, 1403.6, 1292.9, 1200.7, 1142.6, 1081.1, 979.7, 862.1, 760.0, 775.3, 734.8, 665.8, 623.9, 573.4, 553.6, 461.1 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.46 (dd, *J* = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, *J* = 3.5, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.8, 6.4, 2.3 Hz, 1H).

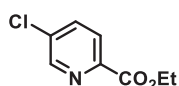
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -112.03 (td, *J* = 6.5, 3.7 Hz).

^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6) δ : 161.60 (C, J = 260.6 Hz), 160.19 (C), 134.45(C), 130.57 (CH, J = 9.6 Hz), 129.42 (d, J = 35.2 Hz), 118.81 (d, J = 19.9 Hz).

MS (ESI-TOF) m/z 158.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClNO}_3$: 158.0173; found: 158.0177.

Synthesis of the 2-carboxy-5-phenylpyridine *N*-oxide 44J



43Ga

Chemical Formula: $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_2$

Molecular Weight: 185,6070

Ethyl 5-chloropicolinate **43Ga**. 5-chloropicolinic acid **43G** (2 g, 12.70 mmol) was reacted with oxalyl chloride (710 μL , 8.26 mmol, 1.3 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (16.7 mL). Anhydrous DMF (0.1 mL) was added, and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The mixture was then cooled to 0 $^\circ\text{C}$, and EtOH (1.3 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, and then diluted with CH_2Cl_2 (20 mL). The organic phase was washed with saturated solution of Na_2CO_3 (2 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL). The organic phase was dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (EtOAc/PE 1/9) to afford ethyl 5-chloropicolinate **43Ga** (1.78 g, 9.62 mmol) in 76% yield as a colorless solid.

Aspect : white solid

mp = 63 – 65 $^\circ\text{C}$ (Et₂O/PE).

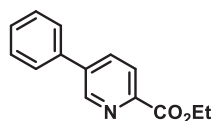
IR (neat) ν_{max} : 3060, 2990, 1711, 1574, 1463, 1373, 1305, 1107, 1009, 858, 787 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.64 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 8.4, 2.3, 0.7 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 164.43 (C), 148.89 (CH), 146.27 (C), 136.74 (CH), 135.79 (C), 125.97 (CH), 62.5 (CH_2), 14.3 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 186.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClNO}_2$: 186.0322; found: 186.0322.



43Ja

Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

Molecular Weight: 227,2630

Ethyl 5-phenylpicolinate **43Ja**. A sealed pressure tube with stir bar was charged with Pd(OAc)₂ (61 mg, 0.27 mmol, 5 mol%), dicyclohexyl(2',6'-dimethoxybiphenyl-2-yl)phosphine (S-Phos) (111 mg, 0.27 mmol, 5 mol%), ethyl 5-chloropicolinate **43Ga** (1.0 g, 5.39 mmol), phenyl boronic acid (854 mg, 7.0 mmol, 1.3 equiv) and Cs₂CO₃ (4.39 mg, 13.48 mmol, 2.5 equiv). The tube was evacuated and back-filled with argon (this was repeated three additional times). 1,4-Dioxane (13.5 mL) was added (when degassed solvent was used) and the reaction mixture was allowed to stir at 110 °C overnight. After cooling to room temperature, the solution was quenched with H₂O and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, then filtered through celite and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (EtOAc/PE : 2/8) to afford ethyl 5-phenylpicolinate **43Ja** (1.05 g, 4.63 mmol) in 86% yield.

Aspect : white solid

mp = 83 – 87 °C (CH₂Cl₂/PE).

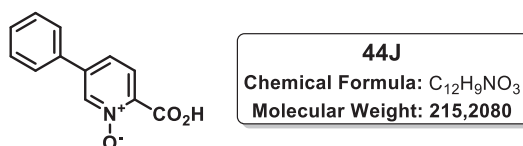
IR (neat) ν_{max} 3030, 2976, 1726, 1557, 1470, 1311, 1271, 1242, 1111, 1003, 858, 756 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 3H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 165.26 (C), 148.42 (CH), 146.93 (C), 139.72 (C), 136.81 (C), 135.13(CH), 129.35 (2xCH), 129.00 (CH), 127.43 (2xCH), 125.23 (CH), 62.03 (CH₂), 14.46 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 228.4 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₄H₁₄NO₂: 228.1025; found: 228.1028.



2-Carboxy-5-phenylpyridine *N*-oxide **44J**. Hydrogen peroxide 30% in water (8.3 mL) was added to a solution of ethyl 5-phenylpicolinate **43Ja** (1.0 g, 4.40 mmol, 1.0 equiv) in 8.5 mL glacial acetic acid. The reaction mixture was heated at 80 °C for 5 h, and then quenched with 1M HCl (20 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, then filtered through celite and the solvent was removed under reduced pressure.

The crude product was purified by trituration in Et₂O and filtration to afford **44J** (0.92g, 4.27 mmol) in 97% yield.

Aspect : white solid

mp = 189 – 191 °C (Acetone/PE).

IR (neat) vmax: 3109, 3075, 1692, 1601, 1386, 1158, 1014, 905, 757 cm⁻¹.

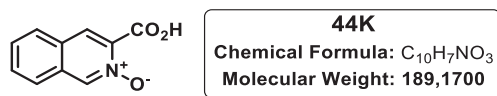
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 3H).

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.94 (C), 141.90 (C), 136.71 (CH), 134.23 (C), 133.03 (C), 130.33 (CH), 130.20 (CH), 129.41 (2xCH), 128.58 (CH), 127.55 (2xCH).

MS (ESI-TOF) *m/z* 216.3 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₀NO₃: 216.0660; found: 216.0652.

Synthesis of carboxyisoquinoline acid *N*-oxides



3-Carboxyisoquinoline *N*-oxide **44K**. Compound **44K** was prepared from isoquinoline-3-carboxylic acid (500 mg, 2.89 mmol) according to the general procedure A to afford the desired compound (0.46 g, 2.43 mmol, 83%).

Aspect : Brown powder

mp = 226 – 228 °C (Trituration with Et₂O).

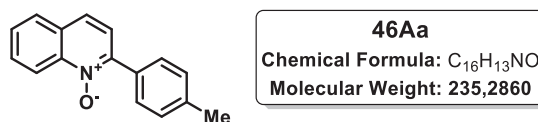
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 2H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H).

¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 161.51 (C), 138.35 (CH), 132.22 (CH), 132.05 (CH), 130.74 (2xC), 129.49 (C), 129.05 (CH), 128.56 (CH), 126.87 (CH).

MS (ESI-TOF) *m/z* 190 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₀H₈NO₃: 190.0504; found: 190.0520.

Scope of the decarboxylative cross-coupling reaction with various (Hetero)aryl halides and 2-carboxyquinoline *N*-oxides:



2-(4-Methylphenyl)quinoline *N*-oxide **46Aa**.

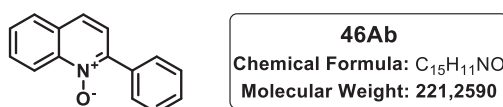
Method A: Compound **46Aa** was prepared from 4-bromotoluene **45a** (35 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (57 mg, 0.3 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (38 mg, 0.162 mmol, 80%).

Method B: Compound **46Aa** was prepared from 4-iodotoluene **60a** (44 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (43 mg, 0.183 mmol, 91%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹¹⁶

Aspect : pale yellow solid

mp = 122 – 124 °C (Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.81 – 7.69 (m, 2H), 7.67 – 7.58 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H).



2-Phenylquinoline *N*-oxide **46Ab**.

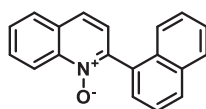
Method A: Compound **46Ab** was prepared from bromobenzene **45b** (31 μL, 0.3 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (85 mg, 0.45 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (35 mg, 0.158 mmol, 53%).

Method B: Compound **46Ab** was prepared from iodobenzene **60b** (22 μL, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (31 mg, 0.141 mmol, 71%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹¹⁶

Aspect : pale yellow solid

mp = 123 – 125 °C (Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 13.3, 7.5, 3.9 Hz, 2H), 7.64 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 4H).



46Ac
 Chemical Formula: C₁₉H₁₃NO
 Molecular Weight: 271,3190

2-(naphthalen-1-yl)quinoline 1-oxide **46Ac**.

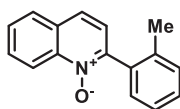
Method A: Compound **46Ac** was prepared from 1-bromonaphtalene **45c** (57 μ L, 0.4 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (114 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (53 mg, 0.196 mmol, 49%).

Method B: Compound **46Ac** was prepared from 1-iodonaphtalene **60c** (29 μ L, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (36 mg, 0.133 mmol, 66%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹¹⁶

Aspect : pale yellow solid

mp = 136 – 138 °C (Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 2H), 7.85 – 7.78 (m, 2H), 7.70 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 4H).



46Ad
 Chemical Formula: C₁₆H₁₃NO
 Molecular Weight: 235,2860

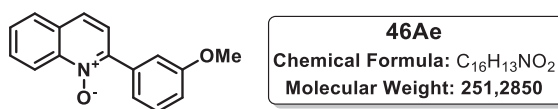
2-(o-tolyl)quinoline *N*-oxide **46Ad**.

Compound **46Ad** was prepared from 2-bromotoluene **45d** (49 μ L, 0.4 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (114 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (71 mg, 0.302 mmol, 76%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹¹⁶

Aspect : white solid

mp = 117 – 119 °C (Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 2.26 (s, 3H).



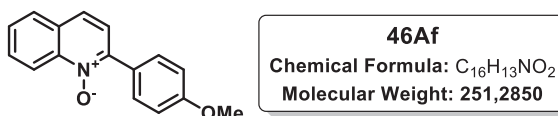
2-(3-Methoxyphenyl)quinoline *N*-oxide **46Ae**.

Compound **46Ae** was prepared from 3-bromoanisole **45e** (51 μ L, 0.4 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (114 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (64 mg, 0.254 mmol, 69%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹¹⁶

Aspect : yellow solid

mp = 109 – 111 °C (Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 – 7.39 (m, 3H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).



2-(4-Methoxyphenyl)quinoline *N*-oxide **46Af**.

Compound **46Af** was prepared from 4-bromoanisole **45f** (25 μ L, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (57 mg, 0.3 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (35 mg, 0.135 mmol, 69%).

Aspect : Yellow solid

mp = 106 – 107 °C (Acetone/PE).

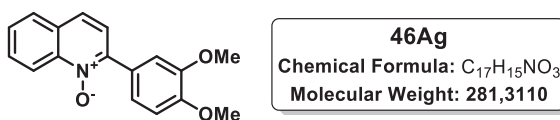
IR (neat) v_{max} : 3066, 2934, 2839, 1720, 1657, 1603, 1501, 1247, 1177, 1026, 808, 735, 601, 564 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.84-7.70 (m, 3H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 160.57 (C), 144.77 (C), 142.38 (C), 131.28 (2xCH), 130.57 (CH), 129.32 (C), 128.20 (CH), 127.94 (CH), 125.71 (C), 125.32 (CH), 123.15 (CH), 120.26 (CH), 113.75 (2xCH), 55.45 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 252 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₆H₁₄NO₂: 252.1025; found 252.1016.



2-(3,4-dimethoxyphenyl)quinoline *N*-oxide **46Ag**.

Compound **46Ag** was prepared from 4-bromoveratrole **45g** (55 μ l, 87 mg, 0.4 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (114 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (80 mg, 0.284 mmol, 71%).

Aspect : brown solid

mp = 109 – 111°C (Acetone/PE).

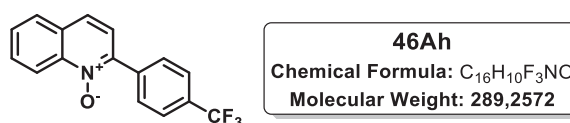
IR (neat) ν_{max} : 2933, 1655, 1598, 1503, 1455, 1346, 1260, 1172, 1020, 804, 763 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 150.3 (C), 148.48 (C), 144.93 (C), 142.43 (C), 130.75 (CH), 129.38 (C), 128.37 (CH), 128.05 (CH), 126.06 (C), 125.64 (CH), 123.37 (CH), 123.12 (CH), 120.28 (CH), 112.83 (CH), 110.86 (CH), 56.22 (CH₃), 56.09 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 282 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₇H₁₆NO₃: 282.1130; found 282.1127.



2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)quinoline *N*-oxide **46Ah**.

Compound **46Ah** was prepared from 4-bromobenzotrifluoride **45h** (56 μ L, 0.4 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (114 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (81 mg, 0.28 mmol, 70%).

Aspect : brown solid

mp = 197 – 199°C (Acetone/PE).

IR (neat) ν_{max} : 3048, 3024, 2921, 1560, 1491, 1349, 1308, 1109, 888, 816, 766 cm⁻¹.

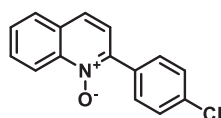
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (dd, J = 8.8, 0.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 4H), 7.66 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2, Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -63.5 (s).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 143.67 (C), 142.35 (C), 137.08 (C, J = 1.3 Hz), 131.32 (C, J = 32.4 Hz), 130.97 (CH), 130.12 (2xCH), 129.94 (C), 128.99 (CH), 128.21 (CH), 125.59 (CH), 125.41 (CH), 125.29 (CH), 124.01 (C, J = 270.7 Hz), 122.98 (CH), 120.32 (CH).

MS (ESI-TOF) m/z 290 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₆H₁₁F₃NO: 290.0792; found 290.0781.



46Ai
Chemical Formula: C₁₅H₁₀ClNO
Molecular Weight: 255,7010

2-(4-Chlorophenyl)quinoline *N*-oxide **46Ai**.

Method A: Compound **46Ai** was prepared from 1-chloro-4-bromobenzene **45i** (58 mg, 0.3 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (85 mg, 0.45 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (33 mg, 0.129 mmol, 43%).

Method B: Compound **46Ai** was prepared from 1-chloro-4-iodobenzene **60i** (48 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (43 mg, 0.168 mmol, 84%).

Aspect : yellow solid

mp = 172 – 174°C (Acetone/PE).

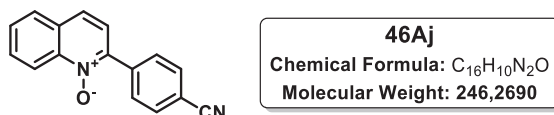
IR (neat) ν_{max} : 3058, 1323, 1298, 1092, 887, 807, 741, 727 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 144.04 (C), 142.44 (C), 135.69 (C), 131.95 (C), 131.13 (2xCH), 130.90 (2xCH), 129.77 (C), 128.76 (CH), 128.71 (CH), 128.16 (CH), 125.53 (CH), 123.05 (CH), 120.38 (CH).

MS (ESI-TOF) m/z 256 $[M+H]^+$.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{15}H_{11}ClNO$ 256.0511; found: 256.0520.



2-(4-Cyanophenyl)quinoline *N*-oxide **46Aj**.

Compound **46Aj** was prepared from 4-bromobenzonitrile **45j** (37 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (57 mg, 0.3 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (40 mg, 0.162 mmol, 82%).

Aspect : yellow solid

mp = 206 – 208°C (CH_2Cl_2 /PE).

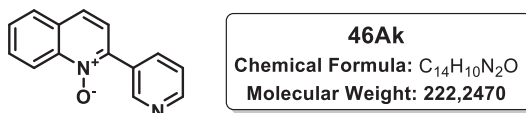
IR (neat) ν_{max} : 2938, 2223, 1310, 814, 745, 737, 568 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90-7.65 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 143.08 (C), 142.36 (C), 138.98 (C), 132.11 (2xCH), 131.40 (CH), 130.40 (2xCH), 130.02 (C), 129.20 (CH), 128.26 (CH), 125.67 (CH), 122.72 (CH), 120.30 (CH), 118.59 (C), 113.05 (C).

MS (ESI-TOF) m/z 247 $[M+H]^+$.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{16}H_{11}N_2O$: 247.0871; found: 247.0866.



2-(Pyridin-3-yl)-quinoline *N*-oxide **46Ak**.

Method A: Compound **46Ak** was prepared from 3-bromopyridine **45k** (20 μ L, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (57 mg, 0.3 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (18 mg, 0.081 mmol, 40%).

Method B: Compound **46Ak** was prepared from 3-iodopyridine **60k** (41 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (35 mg, 0.158 mmol, 80%).

Aspect : yellow solid

mp = 124 – 125°C (CH₂Cl₂/PE).

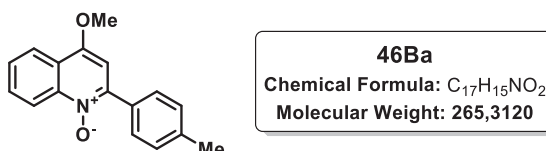
IR (neat) vmax: 3066, 2918, 2855, 2113, 1664, 1481, 1316, 1211, 1113, 1020, 802, 765, 708 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.0 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 150.36 (CH), 150.01 (CH), 144.39 (C), 137.26 (CH), 130.93 (CH), 129.90 (CH), 128.91 (CH), 128.13 (CH), 125.60 (CH), 122.97 (C), 122.60 (CH), 120.19 (CH), 117.30 (C).

MS (ESI-TOF) *m/z* 223 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₄H₁₁N₂O: 223.0871; found 223.0869.



2-(4-Methylphenyl)-4-methoxyquinoline-*N*-oxide **46Ba**.

Compound **46Ba** was prepared from 4-iodotoluene **60a** (44 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxy-4-methoxyquinoline *N*-oxide **44B** (88 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (40 mg, 0.151 mmol, 75%).

Aspect : yellow solid

mp = 192 – 194°C (CH₂Cl₂/EP).

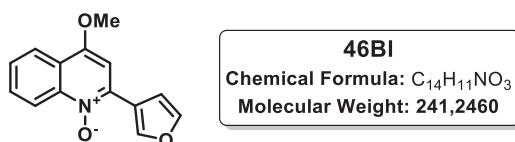
IR (neat) vmax: 2925, 2102, 1632, 1608, 1379, 1201, 1106, 761 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 153.52 (C), 139.69 (C), 131.12 (C), 131.06 (CH), 129.48 (2xCH), 129.24 (C), 129.07 (C), 129.91 (2xCH), 127.51 (CH), 122.26 (CH), 122.03 (C), 120.34 (CH), 101.7 (CH), 56.07 (CH₃), 21.06 (CH₃)

MS (ESI-TOF) m/z 266 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₇H₁₆NO₂: 266.1181; found 266.1188.



2-(3-Furanyl)-4-methoxyquinoline-*N*-oxide **46BI**

Compound **46BI** was prepared from 3-iodofurane **60I** (18 μL, 0.2 mmol) and 2-carboxylic-4-methoxyquinoline *N*-oxide **44B** (88 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (30 mg, 0.125 mmol, 63%).

Aspect : yellow solid

mp = 189 – 191°C (Acetone/PE).

IR (neat) vmax: 2920, 2857, 1606, 1447, 1357, 1228, 1108, 1012, 976, 805, 747 cm⁻¹.

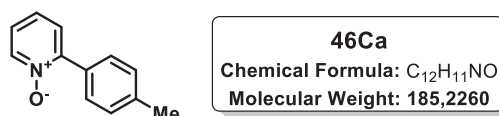
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.70-6.89 (m, 1H), 4.12 (s, 3H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 153.74 (C), 146.02 (CH), 144.23 (C), 141.84 (C), 137.12 (C), 131.21 (CH), 127.43 (CH), 122.45 (CH), 121.31 (C), 119.59 (CH), 118.17 (CH), 113.10 (CH), 96.47 (CH), 56.19 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 242 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₆H₁₂NO₃: 242.0817; found 242.0808.

Scope of the decarboxylative cross-coupling reaction with various (Hetero)aryl halides and picolinic acid *N*-oxides:



2-(4-Methylphenyl)pyridine *N*-oxide **46Ca**.

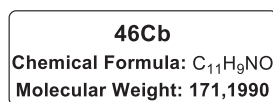
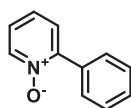
Method A: Compound **46Ca** was prepared from 4-bromotoluene **45a** (51 mg, 0.3 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (84 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (39 mg, 0.211 mmol, 70%).

Method B: Compound **46Ca** was prepared from 4-iodotoluene **60a** (44 mg, 0.2 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (34 mg, 0.184 mmol, 92%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁷¹

Aspect : white solid

mp = 152 – 154°C (Et₂O)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.32 – 7.25 (m, 3H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 2.41 (s, 3H).



2-Phenylpyridine *N*-oxide **46Cb**.

Method A: Compound **46Cb** was prepared from 4-bromobenzene **45b** (33 μ L, 47 mg, 0.3 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (84 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (35 mg, 0.205 mmol, 68%).

Method B: Compound **46Cb** was prepared from iodobenzene **60b** (22 μ L, 0.2 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (28 mg, 0.164 mmol, 82%).

Aspect : white solid

mp = 156 – 158°C (CHCl₃).

IR (neat) vmax: 3050, 3019, 1477, 1240, 841, 756, 724, 696 cm⁻¹.

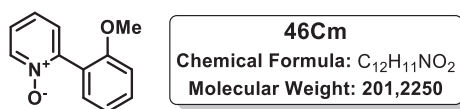
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (dd, *J* = 6.4, 0.9 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.30 (ddd, *J* = 7.7, 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 149.44 (C), 140.64 (CH), 132.74 (C), 129.74 (CH), 129.39 (2xCH), 128.42 (2xCH), 127.5 (CH), 125.9 (CH), 124.7 (CH).

MS (ESI-TOF) m/z 172 [M+H]⁺.

¹⁷¹ Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18020.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{11}H_{10}NO$: 172.0762; found: 172.0767.



2-(2-Methoxyphenyl)pyridine *N*-oxide **46Cm**.

Method A: Compound **46Cm** was prepared from 2-bromoanisole **45m** (38 μ L, 56 mg, 0.3 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (84 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (35 mg, 0.174 mmol, 58%).

Method B: Compound **46Cm** was prepared from 2-iodoanisole **60m** (26 μ L, 47 mg, 0.2 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (27 mg, 0.134 mmol, 67%).

Aspect : Yellow solid

mp = 170 – 172°C ($CHCl_3$).

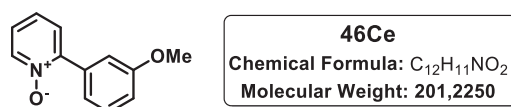
IR (neat) ν_{max} : 3056, 1252, 1245, 1235, 786, 772 cm^{-1} .

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35-8.32 (m, 1H), 7.47-7.34 (m, 3H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 157.29 (C), 148.07 (C), 140.14 (CH), 131.11 (CH), 130.75 (CH), 128.55 (CH), 125.07 (CH), 124.77 (CH), 122.27 (C), 120.65 (CH), 111.42 (CH), 55.88 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 202 $[M+H]^+$.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{12}H_{12}NO_2$: 202.0868; found: 202.0874.



2-(3-Methoxyphenyl)pyridine *N*-oxide **46Ce**.

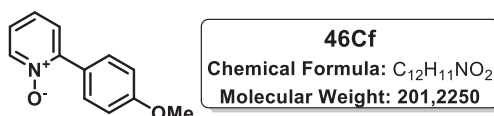
Method A: Compound **46Ce** was prepared from 3-bromoanisole **45e** (39 μ L, 56 mg, 0.3 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (84 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure F to afford the desired product (39 mg, 0.194 mmol, 65%).

Method B: Compound **46Ce** was prepared from 3-iodoanisole **60e** (24 μ L, 47 mg, 0.2 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (31 mg, 0.154 mmol, 77%) Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁷¹

Aspect : yellow solid

mp = 167 – 169°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 – 8.30 (m, 1H), 7.42 (dd, *J* = 5.2, 2.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 6.98 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).



2-(4-Methoxyphenyl)pyridine-1-oxide **46Cf**.

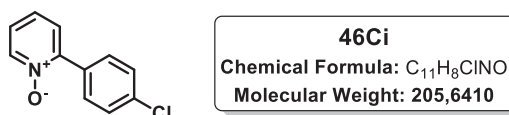
Method A: Compound **46Cf** was prepared from 4-bromoanisole **45f** (39 μ L, 56 mg, 0.3 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (84 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (35 mg, 0.174 mmol, 58%).

Method B: Compound **46Cf** was prepared from 4-iodoanisole **60f** (47 mg, 0.2 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (29 mg, 0.144 mmol, 72%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁷¹

Aspect : yellow solid

mp = 140 – 142°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.30 (dd, *J* = 6.5, 0.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).



2-(4-Chlorophenyl)pyridine *N*-oxide **46Ci**.

Method A: Compound **46Ci** was prepared from 4-bromo-1-chlorobenzene **45i** (58 mg, 0.3 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (84 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (26 mg, 0.126 mmol, 42%).

Method B: Compound **46Ci** was prepared from 1-chloro-4-iodobenzene **60i** (48 mg, 0.2 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (28 mg, 0.138 mmol, 69%).

Aspect : yellow solid

mp = 136 – 138°C (CHCl₃).

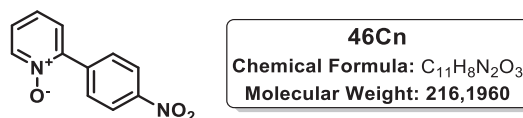
IR (neat) vmax: 3028, 1475, 1431, 1240, 1089, 1011, 824, 754 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (dd, *J* = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.31 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 148.35 (C), 140.74 (CH), 135.84 (C), 131.06 (C), 130.81 (2xCH), 128.71 (2xCH), 127.31 (CH), 125.93 (CH), 124.95 (CH).

MS (ESI-TOF) *m/z* 206 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₁H₉ClNO: 206.0373; found: 206.0377.



2-(4-Nitrophenyl)pyridine-1-oxide **46Cn**.

Method A: Compound **46Cn** was prepared from 1-bromo-4-nitrobenzene **45n** (61 mg, 0.3 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (84 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (25 mg, 0.117 mmol, 39%).

Method B: Compound **46Cn** was prepared from 1-iodo-4-nitrobenzene **60n** (50 mg, 0.2 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (28 mg, 0.131 mmol, 65%).

Aspect : yellow solid

mp = 206 – 208°C (CHCl₃).

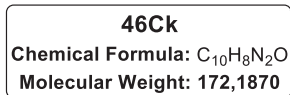
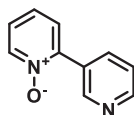
IR (neat) vmax: 3050, 3021, 1510, 1345, 1243, 1089, 842, 758, 724 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.37-8.31 (m, 3H), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 148.28 (C), 147.4 (C), 140.88 (CH), 138.84 (C), 130.57 (2xCH), 127.55 (CH), 126.06 (CH), 125.97 (CH), 123.59 (2xCH).

MS (ESI-TOF) m/z 217 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$: 217.0613; found: 217.0605.



2,3'-Bipyridine *N*-oxide **46Ck**.

Method A: Compound **46Ck** was prepared from 3-bromopyridine **45k** (29 μL , 0.3 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (84 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (11 mg, 0.064 mmol, 22%).

Method B: Compound **46Ck** was prepared from 3-iodopyridine **60k** (41 mg, 0.2 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (22 mg, 0.128 mmol, 64%).

Aspect : white solid

mp = 134 – 136°C (CHCl_3).

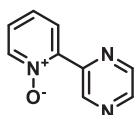
IR (neat) ν_{max} : 2981, 1573, 1408, 1238, 1006, 762, 702 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.98 (br, 1H), 8.65 (br, 1H), 8.39-8.27 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 149.86 (CH), 149.48 (C), 139.99 (CH), 137.05 (C), 136.81 (CH), 127.57 (CH), 127.36 (CH), 126.16 (CH), 125.65 (CH), 125.43 (CH).

MS (ESI-TOF) m/z 173 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$: 173.0715; found: 173.0713.



46Co
 Chemical Formula: C₉H₇N₃O
 Molecular Weight: 173,1750

2-(Pyrazin-2-yl)pyridine *N*-oxide **46Co**.

Method A: Compound **46Co** was prepared from 2-bromopyrazine **45o** (23 μL, 40 mg, 0.25 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (70 mg, 0.5 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (12 mg, 0.069 mmol, 28%).

Method B: Compound **46Co** was prepared from 2-iodopyrazine **60o** (20 μL, 41 mg, 0.2 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (15 mg, 0.087 mmol, 43%).

Aspect : white solid

mp = 158 – 160°C (CHCl₃).

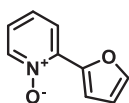
IR (neat) v_{max}: 3130, 2994, 1724, 1700, 1569, 1248, 1147, 766 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.19 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 6.5, 1.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 146.70 (CH), 145.8 (C), 145.48 (CH), 144.81 (CH), 143.9 (C), 140.74 (CH), 127.89 (CH), 126.1 (CH), 125.7 (CH).

MS (ESI-TOF) *m/z* 174 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₉H₈N₃O: 174.0667; found: 174.0668.



46Cp
 Chemical Formula: C₉H₇NO₂
 Molecular Weight: 161,1600

2-(Furan-2-yl)pyridine *N*-oxide **46Cp**.

Compound **46Cp** was prepared from 2-iodofuran **60p** (19 μL, 39 mg, 0.2 mmol) and picolinic acid *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (24 mg, 0.149 mmol, 74%).

Aspect : yellow solid

mp = 94 – 96°C (CHCl₃).

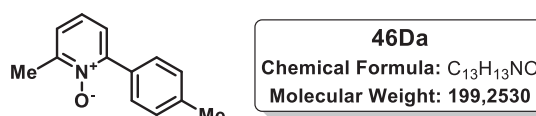
IR (neat) v_{max}: 2912, 1466, 1244, 833, 763 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 7.3, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 145.28 (C), 143.99 (CH), 140.5 (C), 140.45 (CH), 125.42 (CH), 122.66 (CH), 122.61 (CH), 116.75 (CH), 112.68 (CH).

MS (ESI-TOF) *m/z* 162 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₉H₈NO₂: 162.0555; found: 162.0553.



2-Methyl-6-(p-tolyl)pyridine *N*-oxide **46Da**.

Method A: Compound **46Da** was prepared from 4-bromotoluene **45a** (51 mg, 0.3 mmol) and 6-methylpicolinic acid *N*-oxide **44D** (92 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (53 mg, 0.266 mmol, 88%).

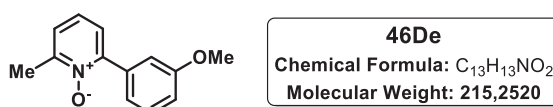
Method B: Compound **46Da** was prepared from 4-iodotoluene **60a** (44 mg, 0.2 mmol) and 6-methylpicolinic acid *N*-oxide **44D** (61 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (22 mg, 0.111 mmol, 56%).

Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁷²

Aspect : Yellow solid

mp = 94 – 96°C (CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 7.3, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).



¹⁷² Schipper, D. J.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3155.

2-Methyl-6-(3-methoxyphenyl)pyridine *N*-oxide 46De.

Method A: Compound **46De** was prepared from 3-bromoanisole **45e** (38 μ L, 56 mg, 0.3 mmol) and 6-methylpicolinic acid *N*-oxide **44D** (92 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (37 mg, 0.172 mmol, 57%).

Method B: Compound **46De** was prepared from 3-iodoanisole **60e** (24 μ L, 47 mg 0.2 mmol) and 6-methylpicolinic acid *N*-oxide **44D** (61 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (23 mg, 0.107 mmol, 53%).

Aspect : yellow oil

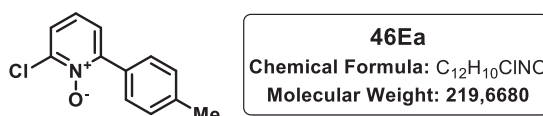
IR (neat) max: 2925, 1579, 1476, 1367, 1261, 1243, 1221, 1038, 773 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.16 (m, 6H), 6.97 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 159.37 (C), 150.07 (C), 149.39 (C), 134.70 (C), 129.27 (CH), 125.29 (CH), 125.16 (CH), 124.93 (CH), 121.96 (CH), 115.59 (CH), 114.75 (CH), 55.52 (CH_3), 18.64 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$: 216.1025; found: 216.1021.

**2-Chloro-6-(p-tolyl)pyridine *N*-oxide 46Ea**

Compound **46Ea** was prepared from 4-iodotoluene **60a** (44 mg, 0.2 mmol) and 6-chloropicolinic acid *N*-oxide **44E** (70 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (32 mg, 0.146 mmol, 73%).

Aspect : yellow solid

mp = 111 – 113 $^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3).

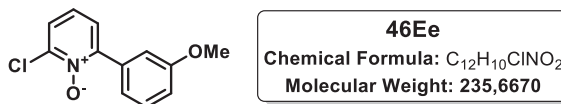
IR (neat) vmax: 3055, 2888, 1463, 1369, 1250, 816, 782, 767 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 151.16 (C), 143.2 (C), 140.19 (CH), 129.65 (CH), 129.29 (CH), 129.01 (CH), 125.47 (CH), 125.12 (CH), 124.89 (CH), 21.55 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 220 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₁ClNO: 220.0529; found: 220.0533.



2-Chloro-6-(3-methoxyphenyl)pyridine *N*-oxide **46Ee**

Compound **46Ee** was prepared from 3-iodoanisole **60e** (24 μ L, 0.2 mmol) and 6-chloropicolinic acid *N*-oxide **44E** (69 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (30 mg, 0.128 mmol, 64%).

Aspect : yellow solid

mp = 98 – 100°C (CHCl₃).

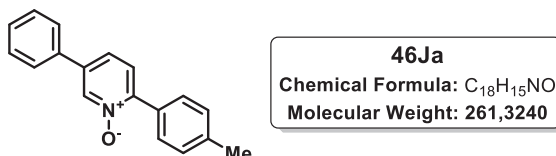
IR (neat) ν_{max} : 2921, 1575, 1470, 1369, 1249, 1236, 1030, 777, 763, 696 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.5, 1.7 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 8.0 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 8.2, 2.5, 1.1, 1H), 3.83 (s, 3H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 159.35 (C), 150.91 (C), 143.27 (C), 133.74 (C), 129.3 (CH), 125.83 (CH), 125.41 (CH), 124.97 (CH), 121.79 (CH), 116.30 (CH), 114.50 (CH), 55.54 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 236 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₁ClNO₂: 236.0478; found: 236.0483.



5-phenyl-2-(p-tolyl)pyridine 1-oxide **46Ja**.

Method A: Compound **46Ja** was prepared from 4-bromotoluene **45a** (52 mg, 0.3 mmol) and 5-phenylpicolinic acid *N*-oxide **44J** (130 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (15 mg, 0.057 mmol, 19%).

Method B: Compound **46Ja** was prepared from 4-iodotoluene **60a** (66 mg, 0.3 mmol) and 5-phenylpicolinic acid *N*-oxide **44J** (130 mg, 0.6 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (71 mg, 0.272 mmol, 91%).

Aspect : white solid

mp = 190 – 192°C (CHCl₃).

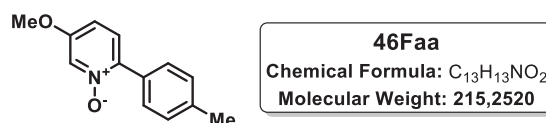
IR (neat) vmax: 3060, 2915, 1608, 1480, 1370, 1206, 908, 816 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.68 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 4H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.52- 7.46 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 8.04 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 146.20 (C), 139.02 (C), 137.59 (CH), 137.39 (C), 134.60 (C), 129.57 (C), 129.26 (2xCH), 129.15 (2xCH), 129.10 (CH), 128.60 (2xCH), 127.21 (CH), 126.87 (2xCH), 123.59 (CH), 21.01 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 262 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₈H₁₆NO: 262.1232; found: 262.1239.



5-methoxy-2-(*p*-tolyl)pyridine *N*-oxide **46Faa**.

Method A: Compound **46Faa** was prepared from 4-bromotoluene **45a** (44 mg, 0.2 mmol) and 5-methoxypicolinic acid *N*-oxide **44F** (68 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (16 mg, 0.074mmol, 37%).

Method B: Compound **46Faa** was prepared from 4-iodotoluene **60a** (44 mg, 0.2 mmol) and 5-methoxypicolinic acid *N*-oxide **44F** (68 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure D to afford the desired product (22 mg, 0.102 mmol, 51%).

Aspect: brown solid

mp = 121 – 123°C (Acetone/CH₂Cl₂).

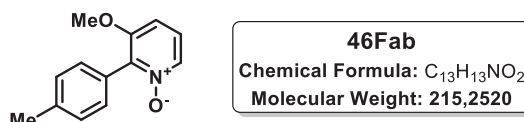
IR (neat) vmax: 3037, 3004, 2921, 2840, 1732, 1552, 1488, 1445, 1385, 1294, 1224, 1179, 1047, 1011, 884, 792 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆): δ 8.8 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆): δ 157.79 (C), 142.74 (C), 139.35 (C), 131.18 (C), 129.94 (2xCH), 129.31 (2xCH), 128.54 (CH), 127.50 (CH), 113.11 (CH), 56.71 (CH₃), 21.29 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 216 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₃H₁₄NO₂: 216.1024; found: 216.1025.



3-methoxy-2-(p-tolyl)pyridine *N*-oxide **46Fab**.

Obtained as a byproduct in the afforded procedure (<5%).

Aspect : pale yellow solid

mp 188-190 °C (Acetone/PE).

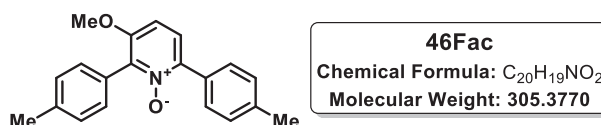
IR (neat) v_{max} : 3042, 2955, 1756, 1574, 1480, 1435, 1390, 1293, 1217, 1045, 1007, 878, cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.92 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 156.02 (C), 141.11 (C), 139.25 (C), 133.35 (CH), 130.08 (2xCH), 129.07 (2xCH), 125.97 (C), 123.51 (CH), 108.94 (CH), 56.55 (CH₃), 21.65 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 216 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₃H₁₄NO₂: 216.1024; found: 216.1025.



3-methoxy-2,6-di-p-tolylpyridine *N*-oxide **46Fac**.

Obtained as a byproduct in the afforded procedure (12% for method A and 21% for method B).

Aspect : white solid

mp 128-130 °C (CH₂Cl₂/PE).

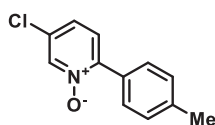
IR (neat) v_{max} 2922, 2851, 1462, 1339, 1253, 1079, 925, 793 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.70 (C), 143.33 (C), 141.20 (C), 138.93 (C), 138.90 (C), 130.50 (C), 130.40 (2xCH), 129.62 (2xCH), 128.92 (2xCH), 128.77 (2xCH), 126.83 (C), 124.73 (2xCH), 108.98 (CH), 56.50 (CH₃), 21.65 (CH₃), 21.49 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 306 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₂₀H₂₀NO₂: 306.1494; found: 306.1493.



46Gaa
Chemical Formula: C₁₂H₁₀ClNO
Molecular Weight: 219,6680

5-chloro-2-(p-tolyl)pyridine *N*-oxide **46Gaa**.

Method A: Compound **46Gaa** was prepared from 4-bromotoluene **45a** (44 mg, 0.2 mmol) and 5-methoxypicolinic acid *N*-oxide **44G** (70 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (4 mg, 0.016 mmol, 18%).

Method B: Compound **46Ga** was prepared from 4-iodotoluene **60a** (44 mg, 0.2 mmol) and 5-methoxypicolinic acid *N*-oxide **44G** (70 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (19 mg, 0.087 mmol, 43%).

Aspect : white solid

mp = 154 – 155°C (Acetone/PE).

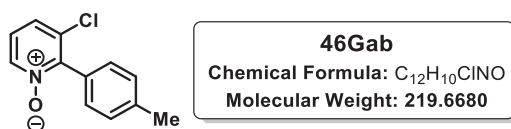
IR (neat) v_{max} 3029, 1595, 1486, 1470, 1374, 1251, 1103, 1013, 916, 900, 792 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆): δ 8.37 (dd, *J* = 2.0, 0.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆): δ 148.38 (C), 140.45 (C), 140.00 (CH), 131.63 (C), 130.20 (C), 130.02 (2xCH), 129.46 (2xCH), 128.09 (CH), 125.60 (CH), 21.36 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 220 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₁ClNO: 220.0529; found: 220.0520.



3-chloro-2-(p-tolyl)pyridine N-oxide **46Gab**.

Obtained as a byproduct in the aforementioned procedure (15% for Method A, 11% for Method B).

Aspect : pale yellow solid

mp 118-120 °C (Acetone/PE).

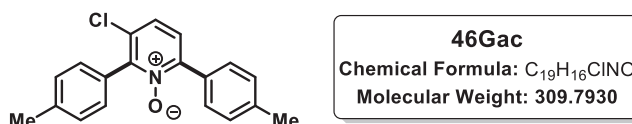
IR (neat) vmax: 3102, 2920, 1584, 1455, 1402, 1255, 1195, 1182, 1013, 922, 781 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 149.47 (C), 139.96 (C), 138.92 (CH), 133.71 (C), 129.49 (4xCH), 127.49 (C), 126.78 (CH), 123.96 (CH), 21.71 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 220 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₁ClNO: 220.0529; found: 220.0532.



3-chloro-2,6-di-p-tolylpyridine 1-oxide **46Gac**.

Obtained as a byproduct in the afforded procedure (10% for method A and 6% for method B).

mp 91 – 93 °C (CH₂Cl₂/PE).

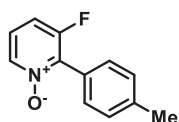
IR (neat) vmax: 2921, 1462, 1339, 1253, 1030, 925, 793 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, Acetone-*d*₆): δ 8.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz; 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 149.76 (C), 148.60 (C), 139.97 (C), 139.55 (C), 131.53 (C), 129.68 (2xCH), 129.61 (C), 129.51 (2xCH), 129.32 (2xCH), 128.92 (2xCH), 128.38 (C), 126.16 (CH), 125.17 (CH), 21.67 (CH₃), 21.55 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 310 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₉H₁₇ClNO: 310.0999; found: 310.0988.



46Hab
 Chemical Formula: C₁₂H₁₀FNO
 Molecular Weight: 203.2164

3-fluoro-2-(p-tolyl)pyridine *N*-oxide **46Hab**.

Method A: Compound **46Hab** was prepared from 4-bromotoluene **45a** (44 mg, 0.2 mmol) and 5-methoxypicolinic acid *N*-oxide **44G** (70 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure C to afford the desired product (19 mg, 0.091 mmol, 46%).

Method B: Compound **46Ga** was prepared from 4-iodotoluene **60a** (44 mg, 0.2 mmol) and 5-methoxypicolinic acid *N*-oxide **44G** (70 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure B to afford the desired product (21 mg, 0.101 mmol, 51%).

Aspect : pale yellow solid

mp 145 – 147 °C (Acetone/PE).

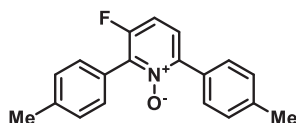
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -116.47 (t, *J* = 6.9 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 176.19 (C), 158.53 (C, *J* = 250.9 Hz), 150.34 (C), 140.40 (CH), 136.94 (C), 130.11 (CH), 129.24 (2xCH), 123.52 (CH), 123.36 (CH), 113.55 (CH), 21.69 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 204.5 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₁ClNO: 204.1098; found: 204.1102



46Hac
 Chemical Formula: C₁₉H₁₆FNO
 Molecular Weight: 293.3414

3-fluoro-2,6-di-p-tolylpyridine *N*-oxide **46Hac**.

Obtained as a byproduct in the aforementioned procedure (9% for Method A, 7% for Method B).

mp 132 – 134 °C (Acetone/PE).

IR (neat) vmax: 3359.8, 3926.5, 2855.1, 1614.9, 1523.1, 1480.1, 1354.2, 1286.2, 1253.8, 1098.8, 1035.9, 906.7, 803.1, 723.1, 644, 503.1 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.24 (m, 5H), 7.18 (dd, *J* = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

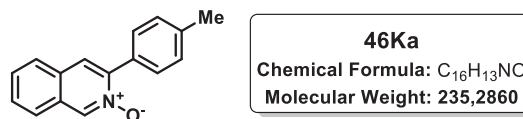
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -118.10 (t, *J* = 7.1 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 157.17 (C, *J* = 250.4 Hz), 146.83 (C), 140.82 (C, *J* = 24.2 Hz), 140.05 (C), 139.69 (C), 130.32 (CH), 129.80 (C), 129.61 (C), 129.50 (2xCH), 129.01 (2xCH), 124.76 (2xCH), 124.23 (C), 113.60 (CH), 113.30 (CH), 21.68 (CH₃), 21.54 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 294.19 [M+H⁺].

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₉H₁₇FNO: 294.4398; found: 294.4402.

Scope of the decarboxylative cross-coupling of isoquinoline *N*-oxide at the C-3 position



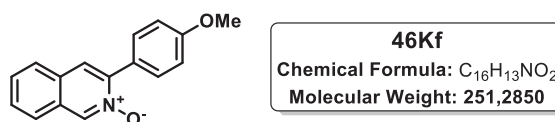
3-(p-tolyl)isoquinoline *N*-oxide **46 Ka**.

Compound **46Ka** was prepared from 4-iodotoluene **60a** (44 mg, 0.2 mmol) and isoquinoline 3-carboxylic acid *N*-oxide **44K** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure E to afford the desired product (42 mg, 0.179 mmol, 90%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹¹⁶

Aspect : yellow solid

mp = 134 – 136°C (Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.95 (s, 1H), 7.82-7.69 (m, 5H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).



3-(4-methoxyphenyl)isoquinoline *N*-oxide **46 Kf**

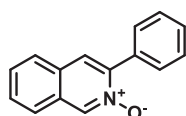
Compound **46Kf** was prepared from 1-iodo-4-methoxybenzene **60f** (47 mg, 0.2 mmol), and isoquinoline 3-carboxylic acid *N*-oxide **44K** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure E

to afford the desired product (36 mg, 0.143 mmol, 72%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹¹⁶

Aspect : yellow solid

mp = 147 – 149°C (Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.90 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 4H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 3.87 (s, 3H).



46Kb
Chemical Formula: C₁₅H₁₁NO
Molecular Weight: 221,2590

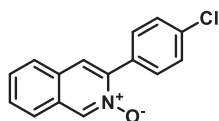
3-phenylisoquinoline *N*-oxide **46Kb**

Compound **46Kb** was prepared from iodobenzene **60b** (41 mg, 22 µl 0.2 mmol), and isoquinoline 3-carboxylic acid *N*-oxide **44K** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure E to afford the desired product (39 mg, 0.177 mmol, 89%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹¹⁶

Aspect : yellow solid

mp = 149 – 151°C (Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.6 and 2.3 Hz, 4H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 6.5 and 2.6 Hz, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H).



46Ki
Chemical Formula: C₁₅H₁₀ClNO
Molecular Weight: 255,7010

3-(4-chlorophenyl)isoquinoline *N*-oxide **46Ki**.

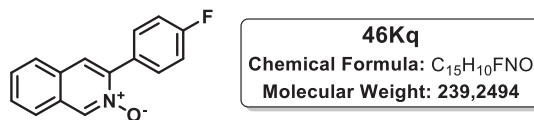
Compound **46Ki** was prepared from 1-chloro-4-iodobenzene **60i** (48 mg, 0.2 mmol), and isoquinoline 3-carboxylic acid *N*-oxide **44K** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure E to afford the desired product (31 mg, 0.121 mmol, 61%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁷³

Aspect : yellow solid

mp = 193 – 195°C (Et₂O).

¹⁷³ Xiano, Z.; Weidong, F.; Zhiwei, M.; Ruyu, C. *Synth. Communication* **2013**, 43, 1714.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 7.82-7.70 (m, 5H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 2H).



3-(4-fluorophenyl)isoquinoline *N*-oxide **46Kq**.

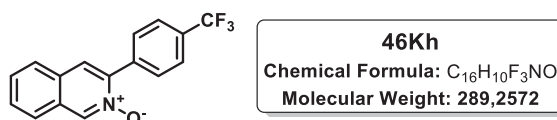
Compound **46Kq** was prepared from 1-fluoro-4-iodobenzene **60q** (44 mg, 23 μ l 0.2 mmol), and isoquinoline 3-carboxylic acid *N*-oxide **44K** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure E to afford the desired product (38 mg, 0.158 mmol, 79%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁷³

Aspect : yellow solid

mp = 190 – 192°C (Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.90 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 4H), 7.73 (dd, *J* = 5.8, 3.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -112.05 (tt, *J* = 8.6, 5.3 Hz).



3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)isoquinoline *N*-oxide **46Kh**.

Compound **46Kh** was prepared from 1-iodo-4-(trifluoromethyl)benzene **60h** (54 mg, 29 μ l, 0.2 mmol), and isoquinoline 3-carboxylic acid *N*-oxide **44K** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure E to afford the desired product (37 mg, 0.128 mmol, 64%).

Aspect : yellow solid

mp = 207 – 209°C (Et₂O).

IR (neat) vmax: 3048, 2962, 1718, 1633, 1599, 1488, 1439, 1407, 1313, 1261, 1237, 1201, 1178, 1162, 1108, 1064, 1017, 959, 919, 897, 875, 841, 816, 747, 695, 610, 574, 510, 444 cm⁻¹

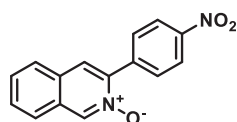
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.68-7.56 (m, 2H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -63.50 (s).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 146.2 (C), 137.6 (CH), 136.8 (C), 131.8 (C, *J* = 38 Hz), 130.6 (2xCH), 130.0 (2xCH), 129.8 (C), 129.6 (CH), 129.5 (C), 127.2 (CH), 125.7 (CH, *J* = 3 Hz), 125.6 (2xCH), 125.0 (CH), 124.4 (C, *J* = 270 Hz).

MS (ESI-TOF) *m/z* 290.08 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₆H₁₁F₃NO: 290.0793; found 290.0788



46Kn
Chemical Formula: C₁₅H₁₀N₂O₃
Molecular Weight: 266,2560

3-(4-nitrophenyl)isoquinoline *N*-oxide **46Kn**.

Compound **46Kn** was prepared from 1-iodo-4-nitrobenzene **60n** (50 mg, 0.2 mmol), and isoquinoline 3-carboxylic acid *N*-oxide **44K** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure E to afford the desired product (44 mg, 0.165 mmol, 83%).

Aspect : yellow solid

mp = 238 – 240°C (Et₂O).

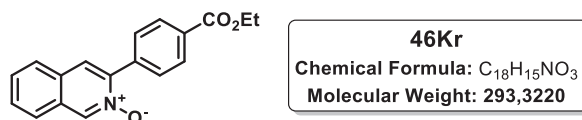
IR (neat) vmax: 3018, 1599, 1510, 1438, 1344, 1309, 1260, 1238, 1204, 1173, 1124, 1017, 957, 934, 918, 853, 818, 744, 708, 686, 625, 593, 471, 431 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.92 (s, 1H), 8.37-8.31 (m, 2H), 8.06- 8.00 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 148.7 (C), 145.3 (C), 139.6 (C), 137.7 (CH), 131.3 (2xCH), 130.4 (CH), 129.9 (C), 129.8 (CH), 129.4 (C), 127.3 (CH), 125.8 (CH), 125.0 (CH), 123.7 (2xCH).

MS (ESI-TOF) *m/z* 267.08 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₅H₁₁N₂O₃: 267.0770; found 267.0778.



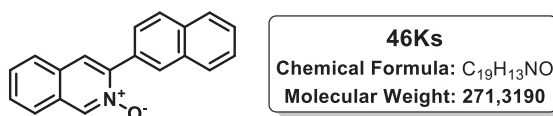
3-(4-(ethoxycarbonyl)phenyl)isoquinoline *N*-oxide **46Kr**.

Compound **46Kr** was prepared from Ethyl 4-iodobenzoate **60r** (1 equiv, 55 mg, 34 μ l, 0.2 mmol), and isoquinoline 3-carboxylic acid *N*-oxide **44K** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure E to afford the desired product (41 mg, 0.140 mmol, 70%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹¹⁶

Aspect : yellow solid

mp = 205 – 207°C (Et₂O).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.79 (dd, *J* = 6.4, 4.1 Hz, 2H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.0 and 3.5 Hz, 2H), 4.41 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).



3-(naphthalen-2-yl)isoquinoline *N*-oxide **46Ks**.

Compound **46Ks** was prepared from 2-iodonaphthalene **60s** (1 equiv, 41 mg, 0.16 mmol), and isoquinoline 3-carboxylic acid *N*-oxide **44K** (61 mg, 0.32 mmol) according to the general procedure E to afford the desired product (38 mg, 0.140 mmol, 88%).

Aspect : yellow solid

mp = 111 – 113°C (Et₂O).

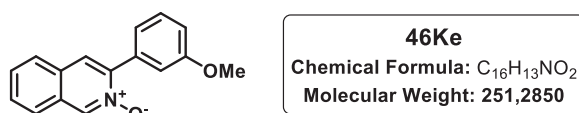
IR (neat) v_{max} : 3673, 2986, 2904, 1394, 1249, 1066, 892, 743 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (m, 5H), 7.82 (d, *J* = 9 Hz 1H), 7.75 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H).

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 147.1 (C), 137.0 (CH), 133.6 (C), 133.1 (C), 130.6 (C), 129.4 (CH), 129.3 (C), 129.1 (CH), 129.0 (C), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 125.1 (CH), 124.4 (CH).

MS (ESI-TOF) *m/z* 272.3 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₉H₁₄NO: 272.1075; found 272.1070.



3-(3-methoxyphenyl)isoquinoline *N*-oxide **46Ke**.

Compound **46Ke** was prepared from 1-iodo-3-methoxybenzene **60e** (1 equiv, 47 mg, 24 µl, 0.2 mmol), and isoquinoline 3-carboxylic acid *N*-oxide **44K** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure E to afford the desired product (38 mg, 0.151 mmol, 77%).

Aspect : yellow solid

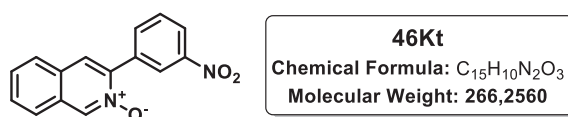
mp = 122 – 124°C (Et₂O).

IR (neat) vmax : 3351.7, 2929.3, 1597.2, 1578.9, 1489.8, 1468.6, 1423.1, 1313.3, 1281.27, 1247.86, 1212.5, 1144.7, 1123.8, 1087.5, 1046.1, 922.1, 876.1, 785.4, 7134.0, 691.6, 630.0, 546.7, 469.7, 443.7 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.72 (dd, *J* = 5.8, 3.4 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 3H), 7.01 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 159.4 (C), 146.9 (C), 137.4 (CH), 134.1 (C), 129.5 (C), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (C), 126.8 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (CH), 122.2 (CH), 115.6 (CH), 115.1 (CH), 55.5 (CH₃).

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₆H₁₄NO₂: 252.1025; found 252.1022.



3-(3-nitrophenyl)isoquinoline *N*-oxide **46Kt**.

Compound **46Kt** was prepared from 1-iodo-3-nitrobenzene **60t** (1 equiv, 50 mg, 0.2 mmol), and isoquinoline 3-carboxylic acid *N*-oxide **44K** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure E to afford the desired product (46 mg, 0.173 mmol, 86%).

Aspect : yellow solid

mp = 232 – 234°C (Et₂O).

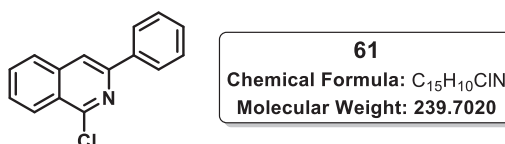
IR (neat) ν_{max} : 3100.0, 3066.7, 3020, 2924.5, 1600.0, 1521.1, 1463.71, 1443.3, 1342.8, 1317.0, 1265.8, 1238.8, 1169.8, 1126.3, 1025.6, 989.0, 960.2, 923.3, 871.6, 837.1, 805.6, 757.2, 746.1, 729.6, 701.7, 675.7, 600.4, 553.2, 467.7 443.6 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (s, 1H), 8.67 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.65 (tt, J = 6.6, 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 148.2 (C), 144.6 (C), 137.3 (C), 136.1 (CH), 134.4 (C), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (C), 127.0 (CH), 125.4 (CH), 125.0 (CH), 124.8 (CH), 124.4 (CH).

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$: 267.0770; found 267.0777.

Synthesis of 1-chloro-3-phenylisoquinoline **61**.



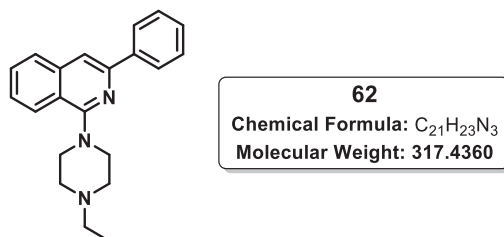
Phosphoryl chloride (4.6 ml, 0.2M) was added dropwise to 3-phenylisoquinoline *N*-oxyde **46Kb** (200 mg, 0.92 mmol, 1.0 equiv) under N_2 atmosphere. The mixture was refluxed for 6 h, then cooled to room temperature and poured onto ice. A saturated solution of Na_2CO_3 was added dropwise until the solution was basic. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2×20 mL). Combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/AcOEt, 80:20) to afford 1-chloro-3-phenylisoquinoline **61** (117 mg, 0.488 mmol, 53%). Exhibited spectra data match to previous reports.¹⁷⁴

Aspect : Yellow oil

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 – 8.11 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H).

¹⁷⁴ Malkov, A. V.; Westwater, M.-M.; Gutnov, A.; Ramírez-López, P.; Friscourt, F.; Kadlčíková, A.; Hodačová, J.; Rankovic, Z.; Kotora, M.; Kočovský, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11335.

Synthesis of 1-(4-ethylpiperazin-1-yl)-3-phenylisoquinoline **62**.



The compound **62** was prepared following the reported procedure by de Esch.¹⁷⁵ 1-chloro-3-phenylisoquinoline **61** (60 mg, 0.25 mmol) and *N*-ethyl piperazine (2.5 ml, 0.1 M) were added to a microwave tube and heated at 160 °C for 1 hour. The resulting mixture was diluted with water and extracted with EtOAc. Drying over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (EtOAc) to afford 1-(4-ethylpiperazin-1-yl)-3-phenylisoquinoline **62** (48 mg, 0.15 mmol, 60%).

Aspect : Yellow oil

IR (neat) v_{max} : 3056.65, 2966.1, 2924.6, 2808.8, 1618.8, 1560.9, 1498.0, 1410.3, 1395.3, 1368.9, 1264.0, 1168.6, 1015.7, 950.3, 874.9, 769.8, 749.8, 690.1, 572.1, 530.7, 454.9 cm⁻¹.

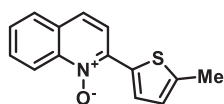
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 3.65 – 3.62 (m, 4H), 2.82 – 2.79 (m, 4H), 2.60 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 160.58 (C), 148.31 (C), 139.77 (C), 139.19 (C), 129.75 (CH), 128.68 (2xCH), 128.37 (CH), 127.75 (CH), 126.74 (2xCH), 125.86 (CH), 125.55 (CH), 120.67 (C), 111.30 (CH), 52.94 (2x CH₂), 52.63 (CH₂), 51.01 (2xCH₂), 11.98 (CH₃).

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₂₁H₂₄N₃: 318.1970; found: 318.1967.

¹⁷⁵ Smits, R. A.; Lim, H. D.; Hanzer, A.; Zuiderveld, O. P.; Guaita, E.; Adami, M.; Coruzzi, G.; Leurs, R.; de Esch, I. J. P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2457.

Scope of the decarboxylative cross-coupling reaction with various (Hetero)aryl with quinaldic and picolinic acid *N*-oxides:



64Aa
Chemical Formula: C₁₄H₁₁NOS
Molecular Weight: 241.3080

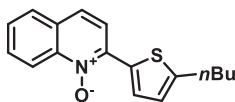
2-(5-methylthiophen-2-yl)quinoline 1-oxide **64Aa**.

Compound **64Aa** was prepared from 2-methylthiophene **63a** (19 μ L, 20 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure F to afford the desired product (33 mg, 0.137 mmol, 69%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁷⁶

Aspect : yellow solid

mp = 157 – 159°C (pentane).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.76 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 1H), 2.59 (s, 3H).



64Ab
Chemical Formula: C₁₇H₁₇NOS
Molecular Weight: 283.3890

2-(5-butylthiophen-2-yl)quinoline 1-oxide **64Ab**.

Compound **64Ab** was prepared from 2-butylthiophene **63b** (28 μ L, 28 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure F to afford the desired product (28 mg, 0.099 mmol, 49%).

Aspect : brownish oil

IR (neat) v_{max}: 2955.3, 2925.5, 2854.9, 1654.8, 1598.5, 1563.5, 1505.8, 1461.3, 1439.9, 1376.3, 1347.8, 1321.9, 1252.1, 1209.2, 1139.1, 1099.3, 1022.2, 882.1, 801.5, 764.2, 747.5, 559.4 cm⁻¹.

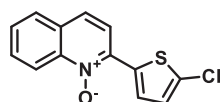
¹⁷⁶ Xi, P.; Yang, F.; Qin, S.; Zhao, D.; Lan, J.; Gao, G.; Hu, C.; You, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1832.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 6.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.75 (dt, J = 15.2, 7.5 Hz, 2H), 1.42 (dq, J = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 152.10 (C), 141.36 (C), 139.61 (C), 130.83 (CH), 130.04 (C), 128.41 (CH), 127.91 (CH), 127.87 (CH), 127.80 (C), 125.83 (CH), 124.21 (CH), 119.84 (CH), 118.61 (CH), 33.72 (CH₂), 29.86 (CH₂), 22.34 (CH₂), 13.98 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 284.41[M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₇H₁₈NOS: 284.1236 ; found: 284.1234



64Ac
Chemical Formula: C₁₃H₈ClNOS
Molecular Weight: 261.7230

2-(5-chlorothiophen-2-yl)quinoline 1-oxide **64Ac**.

Compound **64Ac** was prepared from 2-chlorothiophene **63c** (19 μ L, 24 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure F to afford the desired product (22 mg, 0.084 mmol, 42%).

Aspect: yellow solid

mp = 221 – 223°C (pentane).

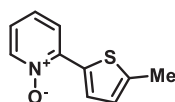
IR (neat) ν_{max} : 3076.4, 3036.0, 1612.3, 1565.0, 1469.2, 1452.8, 1416.2, 1351.6, 1249.8, 1227.9, 1212.8, 1149.8, 1083.5, 981.2, 935.6, 881.6, 807.7, 786.5, 762.9, 737.7, 670.5, 613.8, 588.7, 557.1, 524.1, 480.1, 453.3 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 11.0, 4.8 Hz, 2H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.57 (C), 140.88 (C), 136.18 (C), 131.11 (CH), 130.72 (C), 128.34 (CH), 128.06 (CH), 127.91 (C), 126.90 (CH), 126.21 (CH), 125.69 (CH), 119.77 (CH), 117.72 (CH).

MS (ESI-TOF) m/z 262.81 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₃H₈ClNOS: 262.1547 ; found: 262.1550



64Ca
 Chemical Formula: C₁₀H₉NOS
 Molecular Weight: 191.2480

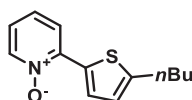
2-(5-methylthiophen-2-yl)pyridine 1-oxide **64Ca**.

Compound **64Ca** was prepared from 2-methylthiophene **63a** (19 μ L, 20 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxypyridine *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure F to afford the desired product (22 mg, 0.104 mmol, 52%). Exhibited spectra data identical to previous reports.¹⁷⁶

Aspect : yellow solid

mp = 182 – 184 °C(CH₂Cl₂/PE).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (dd, *J* = 6.5, 0.6 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.07 (td, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 3.9, 0.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).



64Cb
 Chemical Formula: C₁₃H₁₅NOS
 Molecular Weight: 233.3290

2-(5-butylthiophen-2-yl)pyridine 1-oxide **64Cb**.

Compound **64Cb** was prepared from 2-butylthiophene **63b** (28 μ L, 28 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxypyridine *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure F to afford the desired product (20 mg, 0.086 mmol, 42%).

Aspect : brown solid

mp = 174 – 176 °C (CH₂Cl₂/PE).

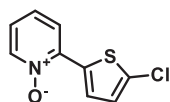
IR (neat) v_{max}: 2927.9, 2956.1, 2856.7, 1728.0, 1600.0, 1551.9, 1485.9, 1449.5, 1426.5, 1245.2, 1219.8, 1155.6, 1106.8, 1040.5, 970.4, 910.2, 838.2, 798.4, 755.6, 723.5, 686.6, 643.5, 619.5, 564.7, 510.7, 465.2 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.06 (td, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.72 (dt, *J* = 15.2, 7.5 Hz, 2H), 1.40 (dq, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 151.80 (C), 143.46 (C), 139.68 (CH), 128.76 (C), 127.50 (CH), 126.11 (CH), 123.82 (CH), 121.89 (CH), 121.67 (CH), 33.73 (CH₂), 29.73 (CH₂), 22.30 (CH₂), 13.93 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 234.45[M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₃H₁₆NOS: 234.1034; found: 234.1030



64Cc
Chemical Formula: C₉H₆ClNOS
Molecular Weight: 211.6630

2-(5-chlorothiophen-2-yl)pyridine 1-oxide **64Cc**.

Compound **64Cc** was prepared from 2-chlorothiophene **63c** (19 μL, 24 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxypyridine *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure F to afford the desired product (15 mg, 0.071 mmol, 35%).

Aspect : yellow solid

mp = 190 – 192 °C (CH₂Cl₂/PE).

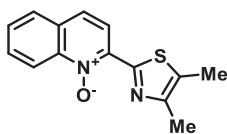
IR (neat) vmax 3091.2, 1549.9, 1478.8, 1418.4, 1342.3, 1305.9, 1231.6, 1211.6, 1157.6, 1111.0, 1049.5, 1009.6, 962.4, 839.9, 789.5, 757.2, 719.5, 687.9, 646.3, 550.5, 501.7, 461.7, 450.5 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 1H), 7.14 (td, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 142.49 (C), 139.24 (CH), 136.03 (C), 129.53 (C), 126.20 (CH), 125.86 (CH), 125.34 (CH), 122.34 (CH), 121.36 (CH).

MS (ESI-TOF) m/z 212.69 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₈H₇ClNOS: 211.9774; found: 211.9770



66Aa
Chemical Formula: C₁₄H₁₂N₂OS
Molecular Weight: 256.3230

2-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)quinoline 1-oxide **66Aa**.

Compound **66Aa** was prepared from 4,5-dimethylthiazole **65a** (21 μ L, 23 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxyquinoline *N*-oxide **44A** (76 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure G to afford the desired product (30 mg, 0.117 mmol, 59%).

Aspect : yellow solid

mp = 212 – 214 °C (CH₂Cl₂/PE).

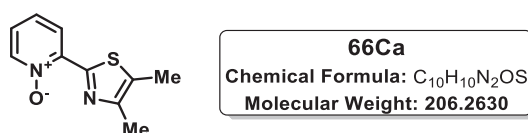
IR (neat) vmax 3474.2, 3384.7, 3245.0, 1682.3, 1608.4, 1567.7, 1524.4, 1508.2, 1464.7, 1416.8, 1355.3, 1248.6, 1214.2, 1197.1, 1142.5, 1089.9, 897.25, 829.1, 773.1, 742.7, 713.5, 674.7, 588.4, 556.0, 510.6, 420.3 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 1.4 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.91 (C), 150.10 (C), 140.98 (C), 138.78 (C), 131.70 (C), 130.64 (CH), 128.85 (C), 128.56 (CH), 128.14 (CH), 125.72 (CH), 119.64 (CH), 119.60 (CH), 15.20 (CH₃), 11.37 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 257.42 [M+H]⁺.

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₄H₁₃N₂OS: 257.1245; found: 257.1247



2-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)pyridine 1-oxide **66Ca**.

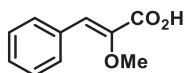
Compound **66Ca** was prepared from 4,5-dimethylthiazole **65a** (21 μ L, 23 mg, 0.2 mmol) and 2-carboxypyridine *N*-oxide **44C** (56 mg, 0.4 mmol) according to the general procedure G to afford the desired product (11 mg, 0.053 mmol, 27%). Exhibited spectra data identical to previous reports.^{89a}

Aspect : yellow solid

mp = 171 – 173 °C (pentane).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 6H).

Synthesis of methyl (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid derivative



70A
Chemical Formula: C₁₀H₁₀O₃
Molecular Weight: 178.1870

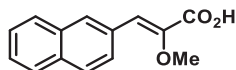
(Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A**.

Compound **70A** was prepared from Benzaldehyde **68A** (2g , 1.9 ml, 18.85 mmol), and methyl 2-methoxyacetate **67** (2.15 ml, 21.67 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (1.5 g, 8.42 mmol, 45%). Exhibited spectra data match to previous reports.^{164a}

Aspect : white solid

mp : 130 – 132 °C (pentane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 3H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).



70B
Chemical Formula: C₁₄H₁₂O₃
Molecular Weight: 228.2470

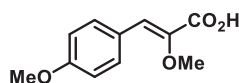
(Z)-2-methoxy-3-(naphthalen-2-yl)acrylic acid **70B**.

Compound **70B** was prepared from 2-naphtaldehyde **68B** (1g, 6.40 mmol), and methyl 2-methoxyacetate **67** (0.73 ml, 7.36 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (480 mg, 2.10 mmol, 33%). Exhibited spectra data match to previous reports.^{164b}

Aspect : white solid

mp : 167 – 169 °C (pentane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 3.87 (d, *J* = 4., 3H).



70J
Chemical Formula: C₁₁H₁₂O₄
Molecular Weight: 208.2130

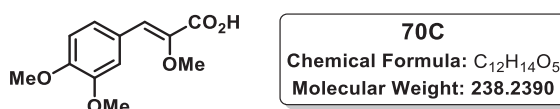
(Z)-2-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid **70J**.

Compound **70J** was prepared from 4-anisaldehyde **68J** (1g , 0.89 ml, 7.34 mmol), and methyl 2-methoxyacetate **67** (0.84 ml, 8.45 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (810 mg, 3.89 mmol, 53%). Exhibited spectra data match to previous reports.^{164b}

Aspect : white solid

mp : 170 – 172 °C (pentane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).



(*Z*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methoxyacrylic acid **70C**.

Compound **70C** was from prepared 3,4-dimethoxybenzaldehyde **68C** (1g, 6.02 mmol), and methyl 2-methoxyacetate **67** (0.69 ml, 6.92 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (700 mg, 2.94 mmol, 48%).

Aspect: white solid

mp : 156 – 158 °C (pentane)

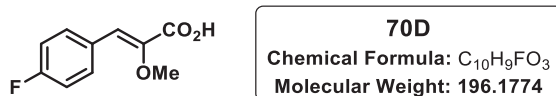
IR (neat) v_{max} : 2973.4, 2934.8, 2907.9, 2833.7, 1679.1, 1621.1, 1594.1, 1503.6, 1450.6, 1416.9, 1360.8, 1302.4, 1253.9, 1233.5, 1194.3, 1160.1, 1142.4, 1104.5, 1033.4, 1015.1, 927.8, 898.9, 868.6, 773.6, 722.2, 638.0, 582.9, 533.2, 415.9 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 6H), 3.82 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.00 (C), 150.43 (C), 148.89 (C), 143.16 (C), 126.98 (CH), 126.08 (C), 124.73 (CH), 112.76 (CH), 110.96 (CH), 59.44 (CH₃), 56.02 (CH₃), 55.94 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 237.05 [M-H⁺]

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₂H₁₅O₅ : 239.1258 ; found : 239.1254



(*Z*)-3-(4-fluorophenyl)-2-methoxyacrylic acid **70D**.

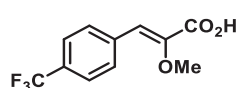
Compound **70D** was prepared from 4-Fluorobenzaldehyde **68D** (1 g, 0.86 ml, 8.06 mmol), and methyl 2-methoxyacetate **67** (0.92 ml, 9.27 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (0.41 g, 2.09 mmol, 26%). Exhibited spectra data match to previous reports.¹⁷⁷

Aspect: white solid

mp : 158 – 160 °C (pentane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.13 – 7.04 (m, 3H), 3.82 (s, 3H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -109.89 (s).



70F
Chemical Formula: C₁₁H₉F₃O₃
Molecular Weight: 246.1852

(Z)-2-methoxy-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid **70F**.

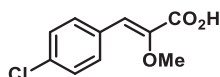
Compound **70F** was prepared from 4-trifluoromethylbenzaldehyde **68F** (1g , 0.78 ml, 5.74 mmol), and methyl 2-methoxyacetate **67** (0.65 ml, 6.60 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (0.48 g, 1.95 mmol, 34%). Exhibited spectra data match to previous reports.^{164b}

Aspect: pale yellow solid

mp: 131 – 133 °C (pentane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ - 62.83 (s).



70I
Chemical Formula: C₁₀H₉ClO₃
Molecular Weight: 212.6290

(Z)-3-(4-chlorophenyl)-2-methoxyacrylic acid **70I**.

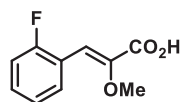
Compound **70I** was prepared from 4-chlorobenzaldehyde **68I** (1g, 7.11 mmol), and methyl 2-methoxyacetate **67** (0.81 ml, 8.18 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (0.83, 3.90 mmol, 55%). Exhibited spectra data match to previous reports.^{164b}

¹⁷⁷ Shi, L.; Wang, L.; Wang, Z.; Zhu, H.-L.; Song, Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 585.

Aspect: white solid

mp: 173 – 175 °C (pentane)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).



70E
Chemical Formula: C₁₀H₉FO₃
Molecular Weight: 196.1774

(*Z*)-3-(2-fluorophenyl)-2-methoxyacrylic acid **70E**.

Compound **70E** was prepared from 2-fluorobenzaldehyde **68E** (1g, 8.06 mmol), and methyl 2-methoxyacetate **67** (0.82 ml, 9.27 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (0.67g, 3.42 mmol, 42%).

Aspect : white solid

mp: 144 – 146 °C (pentane)

IR (neat) vmax: 2949.3, 1682.7, 1626.4, 1611.8, 1479.4, 1448.6, 1415.9, 1304.0, 1267.7, 1232.2, 1190.5, 1151.7, 1115.8, 1006.4, 890.7, 849.5, 814.7, 800.7, 775.7, 751.2, 720.0, 600.6, 550.5, 514.7, 451.8, 420.2 cm⁻¹

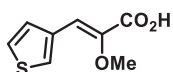
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -114.47 – -114.55 (m).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.78 (C), 160.72 (C, *J* = 251 Hz), 145.91 (C), 131.17 (CH, *J* = 8.7 Hz), 130.88 (CH, *J* = 1.8 Hz), 124.46 (CH, *J* = 3.6 Hz), 121.22 (C, *J* = 11.2 Hz), 117.15 (CH, *J* = 7.1 Hz), 115.53 (CH, *J* = 22.1 Hz), 59.65 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 195.03 [M-H⁺]

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₀H₁₀FO₃; 197.0947 : found; 197.0950



70G
Chemical Formula: C₈H₆O₃S
Molecular Weight: 184.2090

(*Z*)-2-methoxy-3-(thiophen-3-yl)acrylic acid **70G**.

Compound **70G** was prepared from thiophene-3-carbaldehyde **68G** (1g, 0.78 ml, 8.92 mmol), and methyl 2-methoxyacetate **67** (1.02 ml, 10.25 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (400 mg, 2.17 mmol, 24%).

Aspect : white solid

mp: 118 – 120 °C

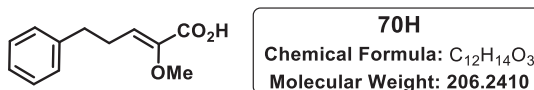
IR (neat) ν_{max} : 3084.5, 2945.9, 1680.9, 1505.7, 1446.4, 1410.0, 1331.0, 1262.8, 1172.1, 1104.7, 1078.6, 1005.4, 923.0, 880.5, 836.0, 799.7, 786.1, 707.8, 637.0, 605.9, 561.2, 526.9 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 170.41 (C), 143.32 (C), 134.39 (C), 128.97 (CH), 128.80 (CH), 125.90 (CH), 121.19 (CH), 59.37 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 183.05 [$\text{M}-\text{H}^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3\text{S}$; 185.0641; found; 185.0638



(*Z*)-2-methoxy-3-(thiophen-3-yl)acrylic acid **70H**.

Compound **70H** was prepared from 3-phenylpropanal **68H** (1g, 0.98 ml, 7.45 mmol), and methyl 2-methoxyacetate **67** (0.85 ml, 8.57 mmol) according to the general procedure H to afford the desired product (250 mg, 1.21 mmol, 15%).

Aspect: yellow oil

IR (neat) ν_{max} : 3027.1, 2935.3, 1692.9, 1644.8, 1603.5, 1496.6, 1453.3, 1419.1, 1271.7, 1198.8, 1114.6, 1080.8, 1028.9, 973.6, 909.2, 879.2, 779.3, 746.3, 697.7, 530.6, 491.6 cm^{-1}

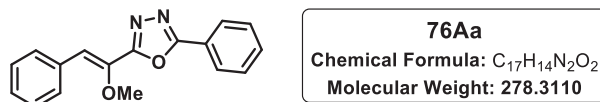
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 6.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.74 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.06 (C), 145.81 (C), 141.00 (C), 130.72 (CH), 128.58 (CH), 128.47 (CH), 128.43 (CH), 128.29 (CH), 126.20 (CH), 60.15 (CH_3), 34.73 (CH_2), 27.65 (CH_2).

MS (ESI-TOF) m/z 207.45 [$\text{M}+\text{H}^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{12}H_{15}O_3$; 207.1062: found; 207.1059

Synthesis of (Z) enol ether azole derivative



(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole **76Aa**.

Compound **76Aa** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **75a** (22 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (40 mg, 0.144 mmol, 96%).

Aspect: pale yellow solid

mp: 99 – 100 °C (pentane)

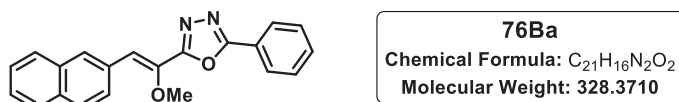
IR (neat) ν_{max} : 3063.0, 3022.5, 2954.0, 1631.5, 1607.7, 1550.6, 1523.6, 1489.1, 1450.3, 1380.7, 1350.2, 1291.2, 1211.0, 1165.5, 1103.9, 1070.5, 1015.3, 984.6, 959.5, 950.9, 904.8, 856.9, 776.9, 747.4, 731.7, 699.6, 690.7, 679.6, 592.7, 539.7, 500.6, 434.4, 403.8 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.29 (C), 161.90 (C), 140.99 (C), 133.37 (C), 131.85 (CH), 129.75 (2xCH), 129.04 (2xCH), 128.77 (CH), 128.65 (CH), 126.94 (2xCH), 126.82 (CH), 123.54 (C), 120.72 (CH), 59.75 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 279.15 $[M+H]^+$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{17}H_{15}N_2O_2$; 279.1346: found 279.1345



(Z)-2-(1-methoxy-2-(naphthalen-2-yl)vinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole **76Ba**.

Compound **76Ba** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-(naphthalen-2-yl)acrylic acid **70B** (68 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **75a** (22 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (45 mg, 0.137 mmol, 91%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 128 – 130 °C (pentane)

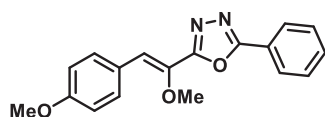
IR (neat) ν_{max} : 3049.4, 2847.2, 1728.0, 1600.0, 1550.1, 1520.4, 1448.0, 1343.8, 1182.0, 1100.6, 1078.3, 958.6, 891.2, 817.5, 774.8, 728.8, 699.0, 686.9, 526.9, 467.7 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 7.2 and 1.9 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.56-7.49 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 4.04 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.50 (C), 162.15 (C), 141.35 (C), 133.40 (C), 133.34 (C), 132.02 (CH), 131.14 (C), 129.91 (CH), 129.20 (2xCH), 128.55 (CH), 128.38 (CH), 127.71 (CH), 127.13 (2xCH), 126.91 (2xCH), 126.51 (CH), 123.72 (C), 121.03 (CH), 60.13 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 329.17 [$\text{M}+\text{H}^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$; 329.1423: found; 329.1419



76Ja
Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$
Molecular Weight: 308.3370

(Z)-2-(1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)vinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole **76Ja**.

Compound **76Ja** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)acrylic acid **70J** (63 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **75a** (22 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (39 mg, 0.127 mmol, 85%).

Aspect : white solid

mp: 85 – 87 °C

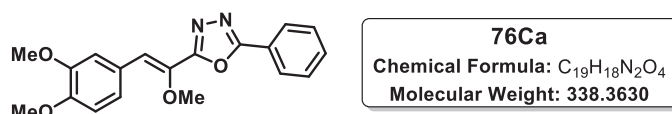
IR (neat) ν_{max} : 2934.8, 2833.7, 1728.1, 1602.3, 1523.1, 1445.6, 1300.7, 1252.8, 1175.7, 1100.2, 1066.2, 1026.8, 1014.2, 977.5, 960.8, 946.5, 868.9, 825.3, 794.4, 775.1, 735.7, 691.2, 555.4, 525.3 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.14 – 8.08 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.34 (C), 162.40 (C), 160.11 (C), 139.50 (C), 131.93 (CH), 131.53 (2xCH), 129.20 (2xCH), 127.10 (2xCH), 126.29 (C), 123.83 (C), 120.91 (CH), 114.27 (2xCH), 59.77 (CH_3), 55.44 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 309.46 $[M+H]^+$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{18}H_{17}N_2O_3$; 309.1329; found; 309.1325



(Z)-2-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methoxyvinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole **76Ca**.

Compound **76Ca** was prepared for (Z)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methoxyacrylic acid **70C** (72 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **75a** (22 g, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (41 mg, 0.121 mmol, 81%)

Aspect : white solid

mp: 71 – 73 °C

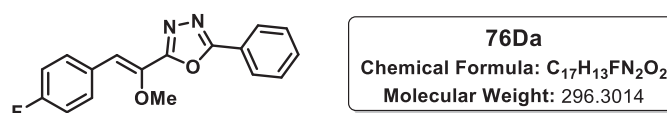
IR (neat) ν_{max} : 3002.2, 2941.6, 2833.7, 1599.5, 1525.1, 1410.1, 1380.9, 1329.8, 1268.5, 1238.9, 1167.5, 1137.8, 1105.5, 1081.2, 1018.1, 876.4, 810.2, 783.4, 750.6, 729.0, 702.9, 692.4, 606.1, 584.2, 492.9, 407.5 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 – 8.08 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 149.81 (2xC), 148.90 (2xC), 139.65 (C), 131.96 (CH), 129.20 (2xCH), 127.10 (2xCH), 126.53 (C), 123.81 (C), 123.71 (CH), 121.11 (CH), 112.31 (CH), 111.06 (CH), 59.86 (CH_3), 56.01 (CH_3), 55.94 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 339.37 $[M+H]^+$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{19}H_{19}N_2O_4$; 339.1543; found; 339.1538



(Z)-2-(2-(4-fluorophenyl)-1-methoxyvinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole **76Da**.

Compound **76Da** was prepared for (Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-methoxyacrylic acid **70D** (59 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **75a** (22 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (41 mg, 0.138 mmol, 92%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 117 – 119 °C (pentane)

IR (neat) ν_{max} : 3063.0, 2927.8, 2854.0, 1728.1, 1602.9, 1552.3, 1524.8, 1509.3, 1459.0, 1382.7, 1289.2, 1226.1, 1155.9, 1108.9, 1083.1, 1018.1, 9818, 953.6, 867.0, 820.4, 796.7, 775.9, 731.0, 690.0, 552.4, 511.8, 439.4, 415.1 cm^{-1}

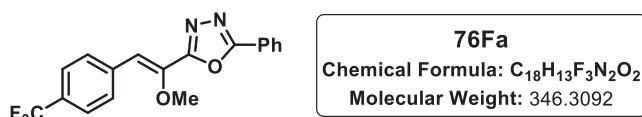
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 7.84 – 7.76 (m, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.97 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -111.05 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.54 (C), 162.76 (C, J = 249 Hz), 161.98 (C), 140.75 (C, J = 2.6 Hz), 132.06 (CH), 131.82 (CH), 131.71 (CH), 129.79 (C, J = 4 Hz), 129.24 (2xCH), 127.15 (2xCH), 123.70 (C), 119.61 (CH), 116.02 (CH), 115.74 (CH), 59.89 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z 297.14 [$\text{M}+\text{H}^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_4$; 297.1390: found ; 297.1388



(Z)-2-(1-methoxy-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)vinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole **76Fa**.

Compound **76Fa** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acrylic acid **70F** (74 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **75a** (22 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (38 mg, 0.110 mmol, 73%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 121 – 123 °C (pentane)

IR (neat) ν_{max} : 2928.0, 2847.2, 1728.1, 1606.7, 1551.4, 1492.1, 1449.7, 1397.8, 1356.2, 1318.9, 1255.9, 1153.8, 1113.1, 1066.7, 1013.0, 958.4, 884.1, 834.9, 773.9, 756.9, 731.8, 701.2, 687.8, 594.0, 544.1, 510.7, 418.2 cm^{-1}

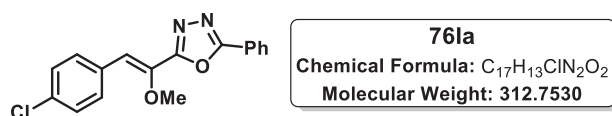
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 3H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.02 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ – 59.02 (s)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.80 (C), 161.59 (C), 142.79 (C), 137.02 (C), 132.29 (CH), 130.25 (C, J = 32.3 Hz), 129.95 (2xCH), 129.32 (2xCH), 127.24 (2xCH), 125.75 (CH), 125.65 (CH), 124.11 (C, J = 270.3 Hz), 123.54 (C), 118.81 (CH), 60.21 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 347.15 [$\text{M}+\text{H}^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$; 347.1070; found; 347.1068



(Z)-2-(2-(4-chlorophenyl)-1-methoxyvinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole **76Ia**.

Compound **76Ia** was prepared for (Z)-3-(4-chlorophenyl)-2-methoxyacrylic acid **70I** (64 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **75a** (22 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (42 mg, 0.136 mmol, 91%).

Aspect : white solid

mp: 115 – 117 °C

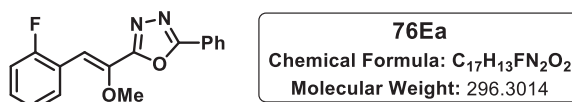
IR (neat) ν_{max} : 3063.0, 2934.0, 2860.7, 1732.7, 1634.9, 1547.7, 1520.3, 1484.7, 1446.9, 1402.4, 1379.3, 1346.8, 1282.7, 1253.7, 1193.7, 1108.1, 1079.9, 1010.8, 984.9, 962.1, 951.0, 865.1, 819.0, 809.8, 772.8, 732.9, 701.3, 685.6, 543.8, 505.7, 447.8, 432.0 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 3H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.98 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.61 (C), 161.86 (C), 141.50 (C), 134.58 (C), 132.14 (CH), 132.07 (C), 131.09 (2xCH), 129.26 (2xCH), 129.05 (2xCH), 127.18 (2xCH), 123.66 (C), 119.44 (CH), 60.00 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 313.12 [$\text{M}+\text{H}^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$; 313.0794; found; 313.0799



(Z)-2-(2-(2-fluorophenyl)-1-methoxyvinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole **76Ea**.

Compound **76Ea** was prepared for (Z)-3-(2-fluorophenyl)-2-methoxyacrylic acid **70E** (59 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **75a** (22 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (41 mg, 0.137 mmol, 92%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 125 – 127 °C (pentane)

IR (neat) ν_{max} : 2934.8, 2867.4, 1721.3, 1600.0, 1562.3, 1524.6, 1474.9, 1447.4, 1378.7, 1226.9, 1108.5, 1069.9, 1020.0, 988.4, 870.5, 849.7, 799.0, 778.8, 753.7, 731.3, 701.1, 688.9, 595.5, 551.5, 492.1, 465.0 cm^{-1}

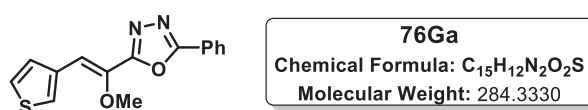
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 4.00 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -115.44 (s).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.64 (C), 161.76 (C), 160.38 (C, $J = 249.9$ Hz), 142.25 (C, $J = 2$ Hz), 132.14 (CH), 130.50 (CH), 130.38 (CH), 129.25(2xCH), 127.23 (2xCH), 124.51 (CH), 123.62 (C), 121.57 (C, $J = 11.2$ Hz) 115.48 (CH), 111.53 (CH), 60.14 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 297.16 $[\text{M}+\text{H}^+]$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2$; 297.1930: found; 297.1932



(Z)-2-(1-methoxy-2-(thiophen-3-yl)vinyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole **76Ga**.

Compound **76Ga** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-(thiophen-3-yl)acrylic acid **70G** (55 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **75a** (22 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (23 mg, 0.081 mmol, 54%).

Aspect : yellow solid

mp: 60 – 62 °C (pentane)

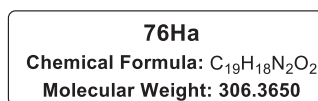
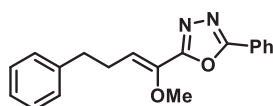
IR (neat) ν_{max} : 3089.9, 2941.6, 2860.7, 1734.8, 1636.4, 1551.6, 1534.7, 1489.4, 1448.8, 1408.8, 1378.7, 1330.8, 1257.6, 1160.2, 1106.9, 1078.8, 1021.1, 986.6, 961.6, 876.1, 835.7, 774.35, 735.3, 688.6, 650.2, 610.4, 592.1 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.14 – 8.09 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 4H), 7.36 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.42 (C), 162.05 (C), 139.88 (C), 134.60 (C), 132.02 (CH), 129.23 (2xCH), 128.63 (2xCH), 127.14 (2xCH), 125.90 (CH), 123.77 (C), 115.47 (CH), 59.91 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 285.36 $[\text{M}+\text{H}^+]$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$; 285.0986: found; 285.0984



(Z)-2-(1-methoxy-4-phenylbut-1-en-1-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole **76Ha**.

Compound **76Ha** was prepared for (Z)-2-methoxy-5-phenylpent-2-enoic acid **70H** (62 mg, 0.300 mmol), and 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **75a** (22 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (21 mg, 0.069 mmol, 45%).

Aspect : yellow oil

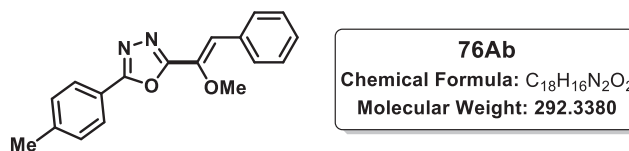
IR (neat) ν_{max} : 3022.5, 2934.8, 2854.0, 1750.1, 1552.3, 1527.4, 1489.5, 1449.8, 1375.6, 1269.4, 1202.0, 1165.2, 1112.5, 1069.7, 1024.1, 961.1, 909.7, 814.3, 777.3, 730.2, 699.1, 688.4, 646.4, 490.6 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (dd, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.37-7.21 (m, 6H), 6.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.85 (t, 7 Hz, 2H), 2.71 (dd, $J = 14.2$ Hz, 6.7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.32 (C), 161.41 (C), 141.78 (C), 141.19 (C), 131.94 (CH), 129.17 (2xCH), 127.83 (2xCH), 127.08 (2xCH), 126.31 (2xCH), 126.31 (CH), 123.93 (CH), 123.78 (CH), 60.61 (CH_3), 35.22 (CH_2), 27.30 (CH_2).

MS (ESI-TOF) m/z 307.73 $[\text{M}+\text{H}^+]$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$; 307.4174: found ; 307.4169



(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazole **76Ab**.

Compound **76Ab** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and 2-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazole **75b** (24 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (41 mg, 0.140 mmol, 94%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 100 – 102 °C (pentane)

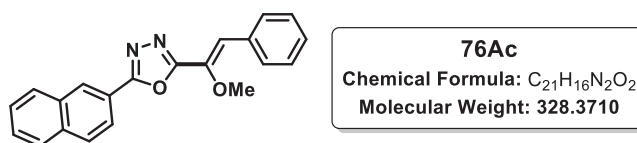
IR (neat) v_{max} : 2975.3, 2928.0, 1734.8, 1620.2, 1523.1, 1494.9, 1438.2, 1377.5, 1256.2, 1175.3, 1107.9, 1075.75, 1013.5, 865.2, 823.6, 753.9, 739.3, 688.5, 589.9, 508.8, 418.8 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.34 (M, 3H), 6.87 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.66 (C), 161.82 (C), 142.64 (C), 141.21 (C), 133.56 (C), 129.90 (2xCH) 129.88 (2xCH), 128.87 (CH), 128.79 (2xCH), 127.08 (2xCH), 120.89 (C), 120.71 (CH), 59.91 (CH₃), 21.78 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 293.16 [M+H⁺]

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₈H₁₇N₂O₂; 293.1902: found; 293.1907



(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-5-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole **76Ac**.

Compound **76Ac** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and 2-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole **75c** (29 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (44 mg, 0.134 mmol, 89%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 99 – 101 °C (pentane)

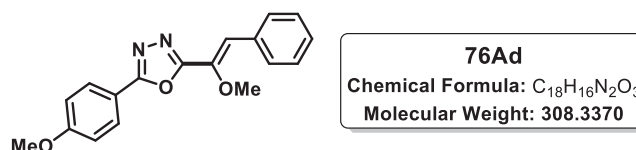
IR (neat) ν_{max} : 3050.7, 3000.3, 2949.7, 1953.7, 1729.0, 1638.9, 1602.5, 1576.6, 1559.3, 1520.3, 1496.1, 1440.0, 1394.2, 1358.3, 1293.3, 1195.6, 1133.0, 1104.1, 1081.7, 1076.1, 1022.8, 992.3, 972.0, 940.4, 921.2, 907.8, 865.3, 846.4, 758.9, 692.38, 591.6, 500.9, 474.7 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.70 (C), 162.17 (C), 141.18 (C), 134.84 (C), 133.54 (C), 132.89 (C), 129.95 (2xCH), 129.20 (CH), 128.96 (2xCH), 128.83 (2xCH), 128.20 (CH), 128.09 (CH), 127.59 (CH), 127.27 (CH), 123.32 (CH), 121.03 (CH), 120.91 (C), 59.99 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 329.16 $[\text{M}+\text{H}^+]$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$; 329.1092 : found 329.1091



(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole **76Ad**.

Compound **76Ad** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and 2-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole **75d** (26 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (32 mg, 0.104 mmol, 69%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 90 – 92 $^{\circ}\text{C}$ (pentane)

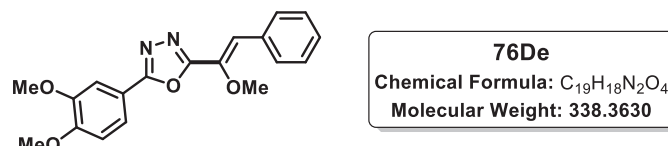
IR (neat) ν_{max} : 3049.4, 2988.8, 2948.6, 2847.2, 1614.5, 1584.1, 1526.1, 1497.3, 1451.1, 1379.8, 1346.8, 1307.1, 1254.4, 1185.2, 1174.9, 1100.0, 1075.1, 1023.7, 985.9, 870.2, 837.8, 744.2, 685.8, 635.8, 623.3, 591.1, 523.7, 501.5 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.47 (C), 162.56 (C), 161.61 (C), 141.25 (C), 133.60 (C), 129.86 (2xCH), 128.93 (2xCH), 128.83 (CH), 128.79 (2xCH), 120.53 (CH), 116.15 (C), 114.62 (2xCH), 59.91 (CH_3), 55.59 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 309.16 $[\text{M}+\text{H}^+]$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$; 309.1932: found; 309.1936



(Z)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-1,3,4-oxadiazole **76De**.

Compound **76De** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole **75e** (31 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (40 mg, 0.118 mmol, 79%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 83 – 85 °C (pentane)

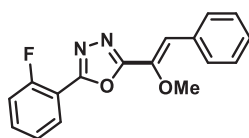
IR (neat) ν_{max} : 3089.9, 3049.4, 3002.2, 2930.3, 2847.2, 1728.0, 1601.3, 1524.1, 1504.9, 1454.0, 1382.9, 1270.6, 1222.3, 1176.2, 1139.9, 1103.9, 1074.8, 1022.9, 994.6, 862.7, 851.0, 830.2, 753.9, 737.7, 691.4, 640.9, 590.4, 540.0, 505.9 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.53 (C), 161.74 (C), 152.26 (C), 149.43 (C), 141.23 (C), 133.57 (C), 129.87 (2xCH), 128.87 (CH), 128.80 (2xCH), 120.70 (CH), 120.63 (CH), 116.26 (C), 111.13 (CH), 109.55 (CH), 59.93 (CH_3), 56.30(CH_3), 56.17 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 339.13 $[\text{M}+\text{H}^+]$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$; 339.1543: found; 339.1540



76Ag
 Chemical Formula: $C_{17}H_{13}FN_2O_2$
 Molecular Weight: 296.3014

(Z)-2-(2-fluorophenyl)-5-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-1,3,4-oxadiazole **76Af**.

Compound **76Af** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and 2-(2-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazole **75g** (25 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (40 mg, 0.135 mmol, 90%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 125 – 127 °C (pentane)

IR (neat) ν_{max} : 3076.4, 2925.1, 2854.0, 1726.8, 1619.9, 1589.0, 1544.4, 1520.1, 1493.7, 1468.7, 1450.0, 1380.7, 1350.3, 1270.7, 1208.3, 1158.2, 1103.7, 1076.8, 1020.0, 988.4, 952.0, 922.4, 880.6, 821.1, 772.2, 756.0, 743.1, 690.3, 666.9, 565.4, 504.8 cm^{-1}

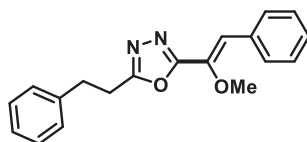
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 – 8.10 (m, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.98 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -109.81 – -109.91 (m).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.49 (C), 161.33 (C), 160.14 (C, J = 257 Hz), 140.99 (C), 133.89 (CH), 133.79 (C), 133.49, 129.98 (2xCH), 129.01 (CH), 128.82 (2xCH), 124.85 (CH), 121.29 (CH), 117.30 (CH), 117.02 (CH), 112.25 (C, J = 14.6 Hz), 59.95 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 2970.3 [$M+H^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{17}H_{14}FN_2O_2$; 297.3019; found; 297.3015



76Ah
 Chemical Formula: $C_{19}H_{18}N_2O_2$
 Molecular Weight: 306.3650

(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-5-phenethyl-1,3,4-oxadiazole **76Ah**.

Compound **76Ah** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and 2-phenethyl-1,3,4-oxadiazole **75h** (26 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (42 mg, 0.137 mmol, 91%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 90 – 92 °C (pentane)

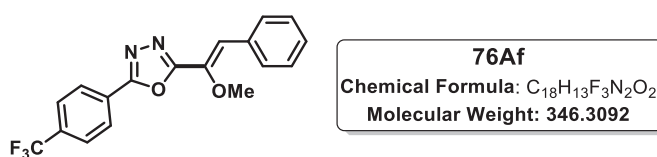
IR (neat) ν_{max} : 3022.5, 2968.5, 2934.8, 2901.1, 1572.6, 1525.1, 1495.1, 1445.9, 1350.6, 1182.2, 1091.4, 1079.2, 1032.1, 991.9, 930.6, 868.2, 798.1, 780.5, 760.1, 718.3, 694.0, 587.4, 508.83, 474.8 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.26 – 3.13 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.09 (C), 162.25 (C), 141.06 (C), 139.49 (C), 133.46 (C), 129.80, (2xCH) 128.83 (CH), 128.78 (2xCH), 128.75 (2xCH), 128.40 (2xCH), 126.78(CH), 120.57 (CH), 59.77 (CH_3), 32.71 (CH_2), 27.41 (CH_2).

MS (ESI-TOF) m/z 307.42 [$\text{M}+\text{H}^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$; 307.4714 : found; 307.4716



(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazole **76Af**.

Compound **76Af** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,4-oxadiazole **75g** (32 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (47 mg, 0.136 mmol, 90%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 115 – 117 °C (pentane)

IR (neat) ν_{max} : 2948.3, 2854.0, 1741.6, 1645.2, 1558.6, 1521.9, 1451.8, 1418.3, 1320.9, 1168.5, 1127.2, 1105.5, 1075.0, 1069.9, 1016.3, 908.3, 848.8, 755.1, 730.2, 691.1, 647.4, 590.9, 507.9, 471.7 cm^{-1}

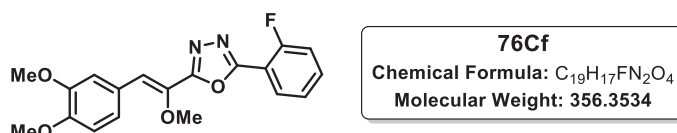
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83-7.79 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 3.98 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ – 63.05 (s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.35 (C), 162.71 (C), 140.89 (C), 133.56 (C, J = 34 Hz), 133.34 (C), 130.01 (2xCH), 129.20 (CH), 128.89 (2xCH), 127.47 (2xCH), 126.96 (C), 126.34 (CH), 126.24 (CH), 123.66 (C, J = 273 Hz), 121.67 (CH), 60.02 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 347.38 [M+H⁺]

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₈H₁₄F₃N₂O₂; 347.1070: found ; 347.1074



(Z)-2-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methoxyvinyl)-5-(2-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazole **76Cf**.

Compound **76Cf** was prepared for (Z)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methoxyacrylic acid **70C** (72 mg, 0.300 mmol), and 2-(2-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazole **75f** (25 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (44 mg, 0.124 mmol, 82%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 128 – 130 °C (pentane)

IR (neat) v_{max} : 2929.4, 2854.0, 1721.8, 1634.4, 1620.0, 1591.5, 1525.4, 1504.8, 1464.0, 1445.0, 1379.6, 1264.2, 1233.9, 1200.6, 1164.7, 1143.9, 1101.3, 1080.2, 1021.3, 879.3, 822.7, 788.9, 766.6, 736.2, 606.3, 559.5, 497.9, 469.8 cm⁻¹

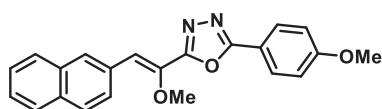
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (d, J = 4.2 Hz, 6H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -109.93 (ddd, J = 10.8, 7.1, 5.1 Hz)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.63 (C), 161.15 (C, J = 4.8 Hz), 161.15 (C, J = 256.8 Hz), 149.81 (C), 148.85 (C), 139.43 (C), 133.70 (CH), 129.89 (CH), 126.45 (C), 124.79 (CH), 123.76 (CH), 121.42 (CH), 117.09 (CH), 112.31 (CH), 112.29 (C, J = 11.5 Hz), 111.01 (CH), 59.81 (CH₃), 55.96 (CH₃), 55.91 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 357.27 [M+H⁺]

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₉H₁₈FN₂O₄; 357.2151: found; 357.2147



76Bc
 Chemical Formula: $C_{22}H_{18}N_2O_3$
 Molecular Weight: 358.3970

(Z)-2-(1-methoxy-2-(naphthalen-2-yl)vinyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole **76Bc**.

Compound **76Bc** was prepared from (Z)-2-methoxy-3-(naphthalen-2-yl)acrylic acid **70B** (69 mg, 0.300 mmol), and 2-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole **75c** (25 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure I with Palladium acetylacetonate to afford the desired product (49 mg, 0.137 mmol, 91%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 92 – 94 °C (pentane)

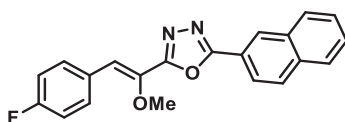
IR (neat) ν_{max} : 3022.5, 2943.8, 2847.2, 1615.0, 1523.0, 1500.7, 1463.2, 1359.9, 1312.0, 1264.2, 1176.4, 1100.3, 1075.5, 1017.9, 983.3, 959.1, 895.7, 829.4, 815.7, 738.0, 696.5, 636.3, 622.0, 553.8, 524.7, 514.6, 471.4, 429.1 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.99 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.03 (C), 163.11 (C), 162.20 (C), 141.89 (C), 133.78 (C), 133.65 (C), 131.59 (C), 130.13 (CH), 129.26 (2xCH), 128.86 (CH), 128.68 (CH), 128.03 (CH), 127.24 (CH), 127.16 (CH), 126.80 (CH), 120.88 (CH), 116.45 (C), 114.86 (2xCH), 60.02 (CH_3), 55.46 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 359.36 $[M+H]^+$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{22}H_{19}N_2O_3$; 359.1693; found; 359.1698



76Db
 Chemical Formula: $C_{21}H_{15}FN_2O_2$
 Molecular Weight: 346.3614

(Z)-2-(2-(4-fluorophenyl)-1-methoxyvinyl)-5-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole **76Db**.

Compound **76Db** was prepared from (Z)-3-(4-fluorophenyl)-2-methoxyacrylic acid **70D** (43 mg, 0.220 mmol), and 2-(naphthalen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole **75b** (22 mg, 0.110 mmol) according to the general procedure I to afford the desired product (35 mg, 0.102 mmol, 92%).

Aspect : pale yellow solid

mp : 113 – 115 °C (pentane)

IR (neat) ν_{max} : 3049.4, 2943.0, 2860.7, 1732.0, 1640.8, 1601.9, 1557.9, 1523.2, 1499.4, 1449.9, 1411.9, 1360.2, 1226.6, 1195.0, 1158.1, 1105.2, 1079.6, 992.9, 956.5, 913.1, 872.9, 850.3, 825.2, 814.0, 748.6, 712.4, 596.2, 543.6, 517.4, 468.1 cm^{-1}

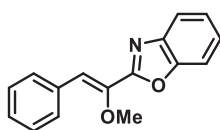
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.59 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 2H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -110.98 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 164.75 (C), 162.76 (C, J = 248.8 Hz), 162.06 (C), 140.76 (C, J = 2.6 Hz), 134.88 (C), 132.90 (C), 131.85 (CH), 131.74 (CH), 129.80 (C, J = 3.4 Hz), 129.24 (CH), 128.96 (CH), 128.24 (CH), 128.11 (CH), 127.61 (CH), 127.31 (CH), 123.31 (CH), 120.89 (C), 119.75 (CH), 116.03 (CH), 115.75 (CH), 59.94 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 347.40 [$\text{M}+\text{H}^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2$; 347.1691: found; 347.1695



78Aa
Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$
Molecular Weight: 251.2850

(*Z*)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)benzo[*d*]oxazole **78Aa**.

Compound **78Aa** was prepared for (*Z*)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and benzo[*d*]oxazole **77a** (18 mg, 15 μL , 0.150 mmol) according to the general procedure J to afford the desired product (28 mg, 0.111 mmol, 73%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 98 – 100 °C (pentane)

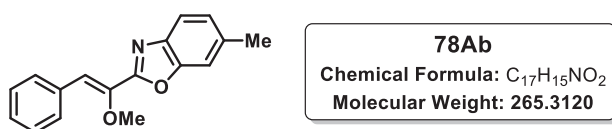
IR (neat) ν_{max} : 3042.7, 2898.0, 2847.2, 1647.2, 1537.9, 1447.9, 1342.6, 1288.6, 1243.8, 1197.1, 1178.6, 1110.9, 1071.3, 1002.1, 990.7, 920.4, 891.1, 835.5, 812.3, 761.8, 744.5, 690.0, 625.8, 566.4, 500.5, 430.6 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.86 – 7.83 (m, 2H), 7.80 – 7.77 (m, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 3.99 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 160.73 (C), 150.91 (C), 144.26 (C), 142.25 (C), 134.16 (C), 130.22 (2xCH), 129.03 (3xCH), 125.81 (CH), 125.00 (CH), 121.82 (CH), 120.54 (CH), 110.74 (CH), 59.72 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 252.39 $[\text{M}+\text{H}^+]$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_2$; 252.2501; found; 252.2498



(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-6-methylbenzo[d]oxazole **78Ab**.

Compound **78Ab** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and 6-methylbenzo[d]oxazole **77b** (20 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure J to afford the desired product (25 mg, 0.094 mmol, 63%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 102 – 104 $^{\circ}\text{C}$ (pentane)

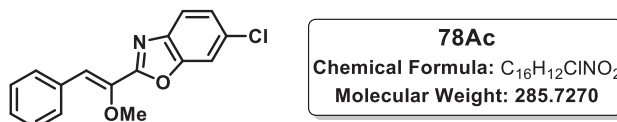
IR (neat) ν_{max} : 3042.7, 2921.3, 2860.7, 1734.8, 1627.0, 1536.4, 1480.2, 1446.8, 1363.1, 1260.9, 1183.0, 1138.3, 1085.2, 1074.3, 990.6, 929.3, 913.1, 867.2, 843.6, 806.2, 751.4, 735.8, 685.3, 601.2, 591.9, 518.8, 496.9, 431.9 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (d, 7.3 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 160.41 (C), 148.81 (C), 144.08 (C), 142.13 (C), 134.68 (C), 133.98 (C), 129.96 (2xCH), 128.80 (CH), 128.74 (CH), 126.75 (CH), 121.34 (CH), 120.25 (CH), 109.99 (CH), 59.93 (CH_3), 21.66 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z 266.28 $[M+H]^+$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{17}H_{16}NO_2$; 266.1815; found; 266.1820.



(Z)-6-chloro-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)benzo[d]oxazole **78Ac**.

Compound **78Ac** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and 6-chlorobenzo[d]oxazole **77c** (23 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure J to afford the desired product (26 mg, 0.091 mmol, 61%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 76 – 78 °C (pentane)

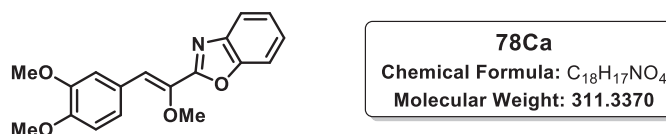
IR (neat) ν_{max} : 3083.1, 3022.5, 2961.8, 2921.3, 2840.4, 1718.7, 1532.9, 1449.1, 1365.1, 1257.0, 1184.9, 1124.6, 1082.8, 1074.7, 1053.6, 1029.2, 990.5, 920.4, 878.6, 847.0, 811.8, 751.6, 738.7, 703.7, 685.4, 590.1, 500.3, 429.8 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.49-7.31 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.68 (C), 149.16 (C), 143.55 (C), 143.08 (C), 133.67 (C), 130.28 (C), 130.09 (2xCH), 129.08 (CH), 128.87 (2xCH), 125.86 (CH), 122.47 (CH), 120.28 (CH), 111.34 (CH), 59.99 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 286.66 $[M+H]^+$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{16}H_{14}ClNO_2$; 286.3056; found; 286.3058



(Z)-2-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methoxyvinyl)benzo[d]oxazole **78Ca**.

Compound **78Ca** was prepared for (Z)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methoxyacrylic acid **70C** (72 mg, 0.300 mmol), and benzo[d]oxazole **77a** (18 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure J to afford the desired product (26 mg, 0.084 mmol, 56%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 124 – 126 °C (pentane)

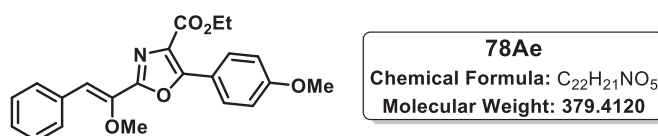
IR (neat) vmax: 2921.3, 2847.2, 1721.3, 1586.5, 1535.9, 1509.1, 1453.1, 1417.9, 1268.4, 1233.3, 1197.1, 1158.6, 1139.3, 1077.7, 1023.3, 1004.8, 982.4, 878.9, 807.5, 761.6, 748.4, 6252, 611.0, 559.1, 468.6, 434.2, 408.9 cm⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.77-7.74 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 149.66 (C), 148.84 (2xC), 142.36 (C), 134.45 (C), 126.86 (C), 125.37 (CH), 124.71 (CH), 123.72 (CH), 121.79 (CH), 120.19 (CH), 112.30 (CH), 111.00 (CH), 110.50 (CH), 59.80 (CH₃), 55.97 (CH₃), 55.90 (CH₃).

MS (ESI-TOF) m/z 312.48 [M+H⁺]

HMRS (ESI-TOF): calc. for C₁₈H₁₈NO₄; 312.2361; found; 312.2358.



Ethyl (Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate **78Ae**.

Compound **78Ae** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and ethyl 5-(4-methoxyphenyl)oxazole-4-carboxylate (37 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure J with dcpe as ligand instead of dppe to afford the desired product (25 mg, 0.066 mmol, 44%).

Aspect : pale yellow oil

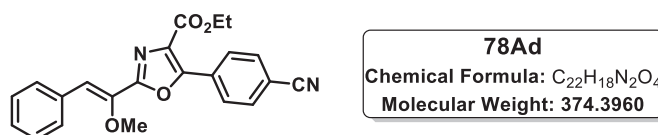
IR (neat) ν_{max} : 2982.0, 2907.9, 2840.4, 1713.0, 1607.8, 1504.6, 1462.6, 1449.7, 1372.6, 1346.2, 1303.7, 1255.8, 1214.2, 1177.2, 1119.6, 1092.5, 1024.2, 958.2, 912.6, 834.0, 787.1, 753.7, 729.3, 692.2, 639.4, 610.2, 523.3, 502.8 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (dd, $J = 7.1$, 2 Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.44 (q, $J = 14.2$, 7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 162.43 (C), 161, 34 (C), 156.60 (C), 155.55 (C), 143.31 (C), 134.00 (C), 130.39 (2xCH), 129.76 (2xCH), 128.74 (2xCH), 128.46 (C), 127.03 (C), 119.50 (CH), 119.48 (CH), 113.98 (2xCH), 61.52 (CH_2), 59.78 (CH_3), 55.53 (CH_3), 14.47 (CH_3)

MS (ESI-TOF) m/z 380.49 $[\text{M}+\text{H}^+]$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_5$; 380.4189; found; 380.4192



Ethyl (Z)-5-(4-cyanophenyl)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)oxazole-4-carboxylate **78Ad**.

Compound **78Ad** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and ethyl 5-(4-cyanophenyl)oxazole-4-carboxylate **77d** (36 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure J with dcpe as ligand instead of dppe to afford the desired product (33 mg, 0.088 mmol, 59%).

Aspect : pale yellow oil

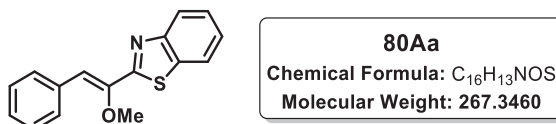
IR (neat) ν_{max} : 2982.0, 2880.9, 2227.0, 1718.1, 1541.8, 1498.3, 1463.5, 1372.4, 1344.1, 1316.6, 1286.1, 1260.4, 1217.4, 1203.7, 1117.8, 1094.7, 1029.7, 1017.3, 911.3, 845.9, 789.7, 756.1, 728.7, 693.6, 647.1, 548.4, 504.9 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.80-7.77 (m, 4H), 7.43-7.33 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.47 (q, $J = 14.2$, 7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 14.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 161.94 (C), 158.25 (C), 152.68 (C), 142.84 (C), 133.60 (C), 132.33 (2xCH), 131.01 (C), 130.33 (C), 129.93 (2xCH), 128.93 (3xCH), 128.85 (2xCH), 120.92 (CH), 118.47 (C), 113.60 (C), 62.11 (CH_2), 59.90 (CH_3), 14.40 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 375.48 $[M+H]^+$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{22}H_{19}N_2O_4$; 375.3154: found; 375.3150



(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)benzo[*d*]thiazole **80Aa**.

Compound **80Aa** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and benzo[*d*]thiazole **79a** (20 mg, 16 μ L, 0.150 mmol) according to the general procedure K to afford the desired product (26 mg, 0.097 mmol, 65%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 120 - 122 $^{\circ}$ C (pentane)

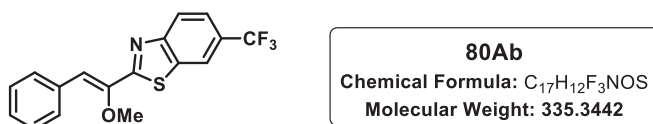
IR (neat) ν_{max} : 3056.2, 2934.8, 1734.8, 1492.1, 1445.2, 1429.4, 1335.6, 1314.1, 1294.9, 1233.9, 1188.9, 1174.2, 1121.9, 1075.9, 1035.8, 1007.4, 954.4, 923.8, 883.1, 758.4, 750.1, 728.1, 693.1, 591.8, 551.5, 533.9, 495.5, 441.6 cm^{-1}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 – 7.89 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.38 – 7.29 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.35 (C), 154.67 (C), 150.02 (C), 135.67 (C), 134.31 (C), 130.18 (2xCH), 129.11 (2xCH), 128.77 (CH), 126.79 (CH), 125.54 (CH), 123.48 (CH), 122.07 (CH), 118.33 (CH), 59.80 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 268.32 $[M+H]^+$

HMRS (ESI-TOF): calc. for $C_{16}H_{14}NOS$; 268.0967: found; 268.0970



(Z)-2-(1-methoxy-2-phenylvinyl)-6-(trifluoromethyl)benzo[*d*]thiazole **80Ab**.

Compound **80Ab** was prepared for (Z)-2-methoxy-3-phenylacrylic acid **70A** (54 mg, 0.300 mmol), and 6-(trifluoromethyl)benzo[d]thiazole **79b** (20 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure K to afford the desired product (25 mg, 0.073 mmol, 49%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 132 – 134 °C (pentane)

IR (neat) v_{max}: 2955.0, 2833.7, 1613.5, 1492.1, 1451.7, 1418.0, 1325.6, 1222.6, 1190.3, 1170.3, 1147.6, 1122.4, 1108.9, 1077.7, 1055.9, 1025.4, 958.9, 909.8, 881.9, 809.8, 755.2, 747.2, 704.3, 690.7, 665.9, 552.8, 492.5, 462.8, 438.3 cm⁻¹

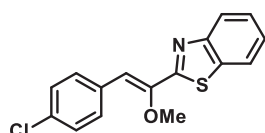
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.45-7.40 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -61.76 (s)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.15 (C), 153.86 (C), 149.05 (C), 138.75 (C), 133.64 (C), 130.04 (2xCH), 128.95 (C, *J* = 30.0 Hz), 128.92 (2xCH), 128.88 (CH), 127.99 (C, *J* = 280.3 Hz), 122.50 (CH), 121.51 (CH), 120.34 (CH), 119.11 (CH), 60.04 (CH₃).

MS (ESI-TOF) *m/z* 336.35 [M+H⁺]

(ESI-TOF): calc. for C₁₇H₁₃F₃NOS; 336.2532: found; 336.2530



80Ia
Chemical Formula: C₁₆H₁₂ClNOS
Molecular Weight: 301.7880

(Z)-2-(2-(4-chlorophenyl)-1-methoxyvinyl)benzo[d]thiazole **80Ia**.

Compound **80Ia** was prepared from (Z)-3-(4-chlorophenyl)-2-methoxyacrylic acid **70I** (64 mg, 0.300 mmol), and benzo[d]thiazole **79a** (20 mg, 0.150 mmol) according to the general procedure K to afford the desired product (26 mg, 0.098 mmol, 65%).

Aspect : pale yellow solid

mp: 102 – 104 °C (pentane)

IR (neat) ν_{max} : 3056.2, 2928.0, 2833.7, 1714.6, 1627.0, 1579.8, 1546.1, 1491.8, 1455.9, 1430.1, 1403.0, 1335.2, 1313.4, 1239.8, 1190.8, 1172.8, 1089.6, 1037.2, 1012.1, 958.74, 878.5, 859.4, 828.9, 755.9, 727.3, 689.9, 530.9, 499.2, 433.2, 407.2 cm^{-1}

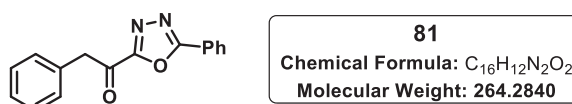
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.33 (C), 154.13 (C), 149.96 (C), 135.32 (C), 134.07 (C), 132.48 (C), 130.99 (2xCH), 129.02 (2xCH), 126.60 (CH), 125.43 (CH), 123.29 (CH), 121.85 (CH), 116.85 (CH), 59.94 (CH_3).

MS (ESI-TOF) m/z 302.85 [$\text{M}+\text{H}^+$]

HMRS (ESI-TOF): calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNOS}$; 302.0640: found; 302.0645

Deprotection of enol ether azole derivative



2-phenyl-1-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethan-1-one **81**

Compound **76Aa** (1 equiv, 250 mg, 0.90 mmol) was introduced into a round bottomed flask under an atmosphere of nitrogen and dissolved in dry CH_2Cl_2 (0.5 M, 18 mL). The reaction was put at -20°C . After slow addition of BBr_3 (5 equiv, 1.13 g, 4.5 mL, 1 M, 4.49 mmol) the solution was stirred at -20°C for 12 h. Then, ice water was added, and the mixture was stirred for 30 min and allowed to warm at room temperature. The two phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuum. The crude product was then purified by flash column chromatography (PE / AcOEt : 8/2 to 7/3) to afford the desired compound (216 mg, 0.82 mmol, 91%). Exhibited spectra data match to previous reports.¹⁷⁸

Aspect : pale yellow oil

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.65 – 7.50 (m, 3H), 7.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 4.48 (s, 2H).

¹⁷⁸ Cui, L.; Liu, Q.; Yu, J.; Ni, C.; Yu, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5530.

MS (ESI-TOF) m/z 265.4 [M+H⁺]

Références Bibliographiques

- 1(a). Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976.
- 1(b). Fairlamb, I. J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1036.
- 1(c). Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- 1(d). Johansson, S.; Carin, C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- 1(e). Corbet, J.-P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
- 2(a). Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422.
- 2(b). Glaser, C. *Ann. Chem. Pharm.* **1870**, *154*, 137.
3. Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174.
- 4(a). Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Sieber, R.; Kojer, H.; Rüttinger, R. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176.
- 4(b). Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4387.
- 5(a). Miyaoura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866.
- 5(b). Snieckus, V. *Heterocycles* **2010**, *80*, 7.
- 6(a). Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
- 6(b). King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683.
7. Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
8. Suh, E. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205.
- 9(a). Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918.
- 9(b). Strotman, N. A.; Sommer, S.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3556.
- 10(a). Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518.
- 10(b). Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133.
- 10(c). Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
11. Meijere, A.; Bräse, S.; Oestreich, M. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*; Wiley: 2013.
12. (a) Hartenfeller, M.; Eberle, M.; Meier, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Altmann, K.-H.; Schneider, G.; Jacoby, E.; Renner, S. J. *Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 1167.
- 12(b). Grosse, S.; Pillard, C.; Himbert, F.; Massip, S.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Bernard, P.; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4146.
- 13(a). Xiang, H.; Chen, Y.; He, Q.; Xie, Y.; Yang, C. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5807.
- 13(b). Clarke, P. A.; Santosa, S.; Martin, W. H. C. *Green Chem.* **2007**, *9*, 438.
14. Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369.
15. Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020.
16. Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 412.
17. Shang, R.; Liu, L. *Sci. China Chem.* **2011**, *54*, 1670.
18. Zhao, D.; You, J.; Hu, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5466.
19. Joule, J. A.; Mills, K.; *Heterocyclic chemistry*, fifth edition, Wiley.
20. Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477.
21. Pivsa-Art, S.; Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467.
- 22(a). Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253.
- 22(b). Seregin, I. V.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173.
- 22(c). Livendahl, M.; Echavarren, A. M. *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 630.
- 22(d). Verrier, C.; Lassalas, P.; Théveau, L.; Quéguiner, G.; Trécourt, F.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Beilstein, J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1584.
23. Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050.
- 24(a). Sánchez, R. S.; Zhuravlev, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5824.

- 24(b). Zhuravlev, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2929.
- 25(a). Hoarau, C.; Du Fou de Kerdaniel, A.; Bracq, N.; Grandclaudeon, P.; Couture, A.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8573.
- 25(b). Verrier, C.; Martin, T.; Hoarau, C.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7383.
- 25(c). Martin, T.; Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2909.
- 25(d). Théveau, L.; Verrier, C.; Lassalas, P.; Martin, T.; Dupas, G.; Querolle, O.; Van Hijfte, L.; Marsais, F.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14450.
- 25(e). Théveau, L.; Querolle, O.; Dupas, G.; Hoarau, C. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 4375.
26. Joo, J. M.; Touré, B. B.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4911.
27. Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3272.
- 28(a). García-Cuadrado, D. Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1066.
- 28(b). Lafrance, M.; Rowley, C.N.; Woo, T.K.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8754.
- 28(c). Boutadla, Y.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Poblador-Bahamonde, A. I. *Dalton Trans.* **2009**, 5820.
29. Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10848.
30. Kefalidis, C. E.; Baudoin, O.; Clot, E. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10528.
- 31(a). Ueda, K.; Yanagisawa, S.; Yamagushi, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8946.
- 31(b). Yanagisawa, S.; Ueda, K.; Sekizawa, H.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14622.
- 31(c). Tang, S.-Y.; Guo, Q.-X.; Fu, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13866.
- 32(a). Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5879.
- 32(b). Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866.
- 32(c). Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315.
- 33(a). Yanagisawa, S.; Sudo, T.; Noyori, R.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11748.
- 33(b). Wang, X.; Lane, B.S.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4996.
- 33(c). Patureau, F. W.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Aldrichimica Acta* **2012**, 45, 31.
- 34(a). Join, B.; Yamamoto, T.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3644.
- 34(b). García-Melchor, M.; Gorelsky, S. I.; Woo, T. K. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13847.
- 35(a). Kondo, Y.; Komine, T.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3111.
- 35(b). Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Mannima, L.; Rossi, R.; Viel, S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3997.
- 35(c). Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 1379.
- 35(d). Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1970.
- 35(e). Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Di Fiore, A.; Marchetti, C.; Rossi, R. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 6060.
- 35(f). Alagille, D.; Baldwin, R. M.; Tamagnan, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1349.
- 35(g). Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 774.
- 35(h). Besselièvre, F. Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S.; Piguel, S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3278.
- 35(i). Huang, J.; Chan, J.; Chen, Y.; Borths, C. J.; Baucom, K. D.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3674.
- 36(a). Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2147.
- 36(b). Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5757.
- 36(c). Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 774.
- 37(a). Čerňa, I.; Radek, P.; Hocek, M. *Chem. Commun.* **2007**, 4729.
- 37(b). Vabre, R.; Chevot, F.; Légraverend, M.; Piguel, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9542.
38. Hien-Quang, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12404.
39. Wang, M.; Fan, T.; Lin, Z. *Organometallics* **2012**, 31, 560.
40. Shang, R.; Fu, Y.; Wang, Y.; Xu, Q.; Hai-Zhu, Y.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9350.

41. Itahara, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5272.
42. Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172.
- 43(a). Xi, P.; Yang, F.; Qin, S.; Zhao, D.; Lan, J.; Gao, G.; Hu, C.; You, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1822.
- 43(b). Wang, Z.; Li, K.; Zhao, D.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5365.
- 43(c). Gong, X.; Song, G.; Zhang, H.; Li, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1766.
- 43(d). Yamaguchi, A. D.; Mandal, D.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 555.
- 43(e). Han, W.; Mayer, P.; Ofial, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2178.
- 43(f). Dong, J.; Huang, Y.; Qin, X.; Cheng, Y.; Hao, J.; Wan, D.; Li, W.; Liu, X.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6158.
44. Pesci, L. *Atti Accad. Naz. Lincei* **1901**, *10*, 362.
45. Nilsson, M. *Acta. Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423.
- 46(a). Gooßen, L. J.; Gooßen, K. *Top. Organomet. Chem.* **2013**, *44*, 121.
- 46(b). Cornella, J.; Larrosa, I. *Synthesis*, **2012**, *44*, 653
- 47(a). Gooßen, L. J.; Rodriguez, N.; Linder, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248
- 47(b). Gooßen, L. J.; Rodriguez, N.; Lange, P. P.; Linder, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111.
48. Chennamaneni, L. R.; William, A. D.; Johannes, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1293.
49. Li, X.; Zou, D.; Leng, F.; Sun, C.; Li, J.; Wu, Ya.; Wu Yu. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 312.
50. Haley, C.; Gilmore, C.; Stoltz, B. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 5732.
51. Ma, Z.; Liu, H.; Zhang, C.; Zheng, C.; Zheng, X.; Yuan, M.; Fu, H.; Li, R.; Chen, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1143.
52. Wang, Z.; Ding, Q.; He, X.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 863.
53. Cahiez, G.; Moeux, A.; Moizat, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8982.
54. Shang, R.; Yang, Z.-W.; Wang, Y.; Zhang, S.-L.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14391.
55. Voutchkova, A.; Coplin, A.; Leadbeater, N. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2008**, 6312.
56. Wang, C.; Piel, I.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4194.
57. Zhou, J.; Hu, P.; Zhang, M.; Huang, S.; Wang, M.; Su, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5876.
58. Cornella, J.; Lu, P.; Larrosa, I. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5506.
59. Xie, K.; Yang, Z.; Zhou, X.; Li, X.; Wang, S.; Tan, Z.; An, X.; Guo, C.-C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1564.
60. Zhang, F.; Greaney, M. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2768.
61. Zhao, H.; Wei, Y.; Xu, J.; Kan, J.; Su, W.; Hong, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 882.
62. Rousée, K.; Schneider, C.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X.; Levacher, V.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15000.
63. Jouvin, K.; Coste, A.; Bayle, A.; Legrand, F.; Karthikeyan, G.; Tadiparthi, K.; Evano, G. *Organometallics* **2012**, *31*, 7933.
- 64(a). Lewis, A. M.; Ough, M.; Hinkhouse, M. M.; Tsao, M.-S.; Oberley, L. W.; Cullen, J. J. *Mol. Carcinogenesis* **2005**, *43*, 215.
- 64(b). Ken, W. R.; Soti, R.; Rittschof, D. *Biomol. Eng.* **2003**, *20*, 355.
- 64(c). Friesen, R. W.; Brideau, C.; Chan, C. C.; Charleson, S.; Deschênes, D.; Dubé, D.; Ethier, D.; Fortin, R.; Gauthier, J. Y.; Girard, Y.; Gordon, R.; Greig, G. M.; Riendeau, D.; Savoie, C.; Wang, Z.; Wong, E.; Visco, D.; Xu, L. J.; Young, R. N. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2777.
- 64(d). Quirk, J.; Thornton, M.; Kirkpatrick, P. *Nature*, **2003**, *2*, 769.
- 64(e). Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. *Nature*, **2002**, *1*, 493.
65. Bossart, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 762.
66. Bagley, M. C.; Glover, C.; Merritt, E. A. *Synlett* **2007**, 2459.
67. Naito, T.; Yoshikawa, T.; Ishikawa, F.; Isoda, S.; Omura, Y.; Takamura, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 869.
68. Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.

69. Wong, W. S.; Zhang, X. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4087.
70. Kuivila, H. G.; Reuwer, J. F.; Mangravite, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2666.
- 71(a). Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1058.
- 41(b). Nakao, Y.; *Synthesis*, **2011**, 20, 3029.
72. Yamamoto, Y.; Azuma, A. Y.; Mitoh, H. *Synthesis*, **1986**, 7, 564.
73. Gronowitz, S.; Björk, P.; Malm, J.; Hörmfeldt, A.-B. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 460, 127.
74. Fang, Y.-Q.; Hanan, G. S. *Synlett*, **2003**, 6, 852.
- 75(a). Tyrrell, E.; Brookes, P. *Synthesis* **2003**, 469.
- 75(b). Fischer, F. C.; Havinga, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**, 93, 21.
- 76(a). Hodgson, P. B.; Salingue, F. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 685.
- 76(b). Jones, N. A.; Antoon, J. W.; Bowie, A. L.; Borak, J. B.; Stevens, E. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, 44, 363.
- 77(a). Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302.
- 77(b). Molander, G. A.; Canturk, B.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 973.
- 78(a). Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2885.
- 78(b). Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 3323.
- 78(c). Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4369.
- 78(d). Bouillon, A.; Lancelot, J.-C.; de Olivera Santos, J. S.; Collot, V.; Bovy, P. R.; Rault, S. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 10043.
79. Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6961.
80. Pierrat, P.; Gros, P.; Fort, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 697.
81. Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Wiener, H.; Sasson, Y. *New. J. Chem.* **2000**, 24, 305.
82. Berman, A. M.; Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14926.
83. Li, M.; Hua, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1478.
84. Larivée, A.; Mousseau, J. J.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 52.
85. Sun, H.-Y.; Gorelsky, S. I.; Stuart, D. R.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8180.
- 86(a). Duric, S.; Tzschucke, C. C. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2310.
- 86(b). Duric, S.; Sypaseuth, F. D.; Hoof, S.; Svensson, E.; Tzschucke, C. C. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 17456.
87. Cho, S. H.; Hwang, S. J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9254.
88. Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Senthil kumaran, R. *Synlett* **2014**, 25, 2064.
- 89(a). Fu, X.-P.; Xuan, Q.-Q.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y.-J.; Li, C.-J. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4436.
- 89(b). Willis, N. J.; Smith, J. M. *RSC Adv.* **2014**, 4, 11059.
- 90(a). Liu, W.; Li, Y.; Wang, Y.; Kuang, C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4682.
- 90(b). Liu, W.; Yu, X.; Li, Y.; Kuang, C. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9291.
91. Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Senthil kumaran, R.; Manickam, G. *Asian. J. Org. Chem.* **2014**, 3, 604.
92. Kharasch, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, 43, 2238.
93. Whitmore, F. C.; Carnahan, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 856.
94. Chodowska-Palicka, J.; Nilsson, M. *Acta. Chem. Scand.* **1970**, 24, 3353.
95. Cairncross, A.; Roland, J. R.; Henderson, R. M.; Sheppard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3187.
96. Schambach, R. A.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3189.
97. Lewin, A. H.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4531.
- 98(a). Cohen, T.; Wood, J.; Dietz, A. G. Jr. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3555.
- 98(b). Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1965**, 19, 95.
- 98(c). Jukes, A. E. *Adv. Organomet. Chem.* **1974**, 12, 215.
99. Cohen, T.; Berninger, R. W.; Wood, J. T. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 837.

100. Gooßen, L. J.; Thiel, W. R.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Melzer, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241.
101. Xue, L.; Su, W.; Lin, Z. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11926.
102. Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Lange, P. P.; Fromm, A. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430.
103. Grainger, R.; Cornella, J.; Blakemore, D. C.; Larrosa, I.; Campanera, J. M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16880.
104. Tanaka, D.; Romeril, S. P.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323.
- 105(a). Dickstein, J. S.; Mulrooney, C. A.; O'Brien, E. M.; Morgan, B. J.; Kozlowski, C. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441.
- 105(b). Dickstein, J. S.; Curto, J. M.; Gutierrez, O.; Mulrooney, C. A.; Kozlowski, C. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4744.
106. Xue, L.; Su, W.; Lin, Z. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9815.
107. Zhang, S.-L.; Fu, Y.; Shang, R.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 638.
108. Dupuy, S.; Crawford, L.; Bühl, M.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3399.
110. Jiang, Y.; YuanYe, Fu Y.; Liu, L. *Sci. China Chem.* **2012**, *55*, 2057.
111. Caron, S.; Do, N. M.; Sieser, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2299.
112. Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3470.
- 114(a). Goossen, L. J.; Linder, C.; Rodriguez, N.; Lange, P. P.; Fromm, A. *Chem. Commun.* **2009**, 7173.
- 114(b). Cornella, J.; Sanchez, C.; Banawa, D.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2009**, 7176.
- 114(c). Dupuy, S.; Lazreg, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5455.
115. Li, X.; Zou, D.; Leng, F.; Sun, C.; Li, J.; Wu, Y.; Wu, Y. *Chem. Commun.* **2013**, 312.
116. Campeau, L.-C.; Stuart, D. R.; Leclerc, J.-P.; Bertrand-Laperle, M.; Villemure, E.; Sun, H.-Y.; Lasserre, S.; Guimond, N.; Lecavallier, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3291.
117. Fromm, A.; Wüllen, C. V.; Hackenberger, D.; Gooßen, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10007.
118. Nakanishi, W.; Yamanaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446.
119. Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581.
- 120(a). Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.
- 120(b). Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 444.
- 121(a). Cesati, R. R.; Katzenellenbogen, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3635.
- 121(b). Sotomayor, N.; Domnguez, E.; Lete, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4062.
- 122(a). Li, B.; Pingxuan, J.; Hongban, Z.; Jianhui, H. *Synlett* **2013**, *24*, 2431.
- 122(b). Yeom, H.-S.; Lee, Y.; Leeb, J.-E.; Shin, S. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4744.
- 122(c). Shi, Z.; Koester, D. C.; Boutladakis-Arapinis, M.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12204.
- 122(d). Kornhaaß, C.; Li, J.; Ackermann, L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9190.
- 122(e). Wang, B.; Lu, B.; Jiang, Y.; Zhang, Y.; Ma, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2761.
- 123(a). Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Kumaran, R. S.; Manickam, G. *Asian, J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 604.
- 123(b). Seiple, I. B.; Su, S.; Rodriguez, R. A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sobel, A. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13194.
124. Tropsha, A.; Golbraikh, A.; Cho, W.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 2397.
125. Rouchet, J.-B.; Schneider, C.; Splitz, C.; Lefèvre, J.; Dupas, G.; Fruit, C.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3160.
126. Rouchet, J.-B.; Schneider, C.; Fruit, C.; Hoarau, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5919.
- 127(a). Nett, M.; Erol, Ö.; Kehraus, S.; Kock, M.; Krick, A.; Eguereva, E.; Neu, E.; Kçnig, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3863.
- 127(b). Searle, P. A.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126.
- 127(c). Velusamy, M.; Hsu, Y.-C.; Lin, J. T.; Chang, C.-W.; Hsu, C.-P. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 87.
- 127(d). Zhang, G.; Wu, F.-I.; Jiang, X.; Sun, P.; Cheng, C.-H. *Synth. Met.* **2010**, *160*, 1906.
128. Axelrod, B.; Belzile, J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 919.

- 129(a). Nett, M.; Erol, Ö.; Kehraus, S.; Köck Priv.-Doz, M.; Krick, A.; Eguereva, E.; Neu, N.; König, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3863.
- 129(b). Oyaizu, H.; Debrunner-Vossbrinck, B.; Mandelco, L.; Studier, J. A.; Woese, C. R. *Syst. Appl. Microbiol.* **1987**, *9*, 47.
- 130(a). Fichou, D. *Handbook of Oligo - and Polythiophenes* Wiley & Sons, Ltd , **1998**.
- 130(b). Cinar, M. E.; Ozturk, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3036.
- 130(c). Zyabrev, K.; Dekhtyar, M.; Vlasenko, Y.; Chernega, A.; Slominskii, Y.; Tolmachev, A. *Dyes and Pigments* **2011**, *92*, 749.
- 131(a). Kaiser, M.; Rasche, R.; Ruck, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2290.
- 131(b). Muselli, M.; Baudequin, C.; Hoarau, C.; Bischoff, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 745.
132. Ling, Y.; Diliën, H.; Vanderzande, D.; Adriaenssens, P. J.; Van Doorslaer, S. *Appl. Magn. Reson.* **2014**, *45*, 827.
- 133(a). Moritani, I.; Fujiwara, Y.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119.
- 133(b). Asano, R.; Moritani, I.; Fujiwara, Y.; Teranishi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 663.
- 133(c). Maruyama, O.; Fujiwara, Y.; Taniguchi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2851.
- 133(d). Itahara, T.; Ikeda, M.; Sakakibara, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1983**, 1361.
- 134(a). Yu, Shichao, Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8419.
- 134(b). Grimster, N. P.; Gauntlett, C.; godfrey, C. R. A.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3125.
- 134(c). Beck, E. M.; Grimster, N. P.; Hatley, R.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2528.
- 134(d). Maehara, A.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159.
135. Aouf, C.; Thiery, E.; Le Bras, J.; Muzart, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4096.
136. Maehara, A.; Satoh, T.; Miura, M. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5986.
137. Miyasaka, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5421.
- 138(a). Yang, Y.; Cheng, K.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5606.
- 138(b). Koubachi, J.; Bertina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synthesis*, **2009**, 271.
139. Pawar, G. G.; Singh, G.; Tiwari, V. K.; Kapur, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2185.
140. Hong, P.; Cho, B.-R.; Yamazaki, H. *Chem. Lett.* **1980**, 507.
- 141(a). Lu, W.; Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2927.
- 141(b). Murakami, M.; Hori, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 472.
- 141(c). Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448 ; (d) Tsukada, N.; Murata, K.; Inoue, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7515.
- 142(a). Gottumukkala, A. L.; Derridj, F.; Djebbar, S.; Doucet, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2926.
- 142(b). Verrier, C.; Hoarau, C.; Marsais, F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 647.
- 142(c). Besselièvre, F.; Piguel, S.; Mahuteau-Betzer, F.; Grierson, D. S. *Synthesis* **2009**, 3511.
- 142(d). Sahnoun, S.; Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *31*, 6097.
- 142(e). Koubachi, J.; El Kazzouli, S.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Synthesis* **2008**, *16*, 2537.
- 143(a). Mousseau, J. J.; Bull, J. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1115.
- 143(b). Mousseau, J. J.; Fortier, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 516.
144. Borah, A. J.; Yan, G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, DOI: 10.1039/C5OB00727E
145. Meng, L.; Kamada, Y.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10048.
146. Negishi, E.; Luo, F.-T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1560.
147. Soderquist, J. A.; Leong, W. W.-H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2361.
- 148(a). Russel, C. E.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 943.
- 148(b). Su, M.; Kang, Y.; Yu, W.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 691.
- 149(a). Miyaura, N.; Maeda, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2117.
- 149(b). Allain, L.; Begue, J. P.; Bonnet-Delpon, D.; Bouvet, D. *Synthesis* **1998**, 847.

- 149(c). Katz, J. D.; Lapointe, B. T.; Dinsmore, C. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *73*, 8866.
- 149(d). Tivola, P. B.; Deagostino, A.; Prandi, C.; Venturello, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1275.
- 149(e). Whelligan, D. K.; Thomson, D. W.; Taylor, D.; Hoedler, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 11.
150. Geary, L. M.; Hultin, P. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6354.
- 151(a). Doyle Daves, G. Jr.; Hallberg, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1433.
- 151(b). Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.
152. Andersson, C.-M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1502.
153. Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Penco, S.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1481.
154. Liu, M.; Hyder, Z.; Sun, Y.; Tang, W.; Xu, L.; Xiao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2012.
155. Battace, A.; Zair, T.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 459.
156. Larhed, M.; Andersson, C.-M.; Hallberg, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 285.
157. Andersson, C.-M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 235.
158. Andersson, C.-M.; Larsson, J.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5757.
159. Badone, D.; Guzzi, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3603.
160. Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Sultana, S. S.; Reddy, N. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4399.
161. Ducray, R.; Boutron, P.; Didelot, M.; Germain, H.; Lach, F.; Lamorlette, M.; Legriffon, A.; Maudet, M.; Menard, M.; Pasquet, G.; Renaud, F.; Simpson, I.; Young, G. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4755.
162. Herrmann, W. A.; Bohm, V. P. W.; Reisinger, C.-P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23.
- 163(a). Zhu, Y.; Burgess, K. *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 4728.
- 163(b). Li, S.; Zhu, S.-F.; Xie, J.-H.; Song, S.; Zhang, C.-M.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1172.
164. Gorelsky, S. I. *Organometallics*, **2012**, *31*, 794.
- 165(a). Ma, Y.; You, J.; Song, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1189.
- 165(b). Jiang, T.-S.; Wang, G. W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 788.
- 165(c). Jiang, T.-S.; Wang, G. W. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 369.
166. Riego, E.; Hernández, D.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Synthesis*, **2005**, *12*, 1907.
- 167(a). Berciano, B. P.; Lebrequier, S.; Besselièvre, F.; Piguel, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4038.
- 167(b). Chelucci, G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1344.
- 167(c). Ackermann, L.; Kornhaas, C.; Yingju, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1824.
168. Yang, K.; Qiu, Y.; Li, Z.; Wang, Z.; Yao, Z.; Jiang, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3151.
169. Gou, R.-H.; Li, G.; Yang, R.-D.; Yan, L. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2006**, *36*, 365.
170. Campeau, L.-C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18020.
171. Schipper, D. J.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3155.
172. Xi, P.; Yang, F.; Qin, S.; Zhao, D.; Lan, J.; Gao, G.; Hu, C.; You, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1832.
173. Xiano, Z.; Weidong, F.; Zhiwei, M.; Ruyu, C. *Synth. Communication* **2013**, *43*, 1714.
174. Malkov, A. V.; Westwater, M.-M.; Gutnov, A.; Ramírez-López, P.; Friscourt, F.; Kadlčíková, A.; Hodačová, J.; Rankovic, Z.; Kotor, M.; Kočovský, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11335.
175. Smits, R. A.; Lim, H. D.; Hanzer, A.; Zuiderveld, O. P.; Guaita, E.; Adami, M.; Coruzzi, G.; Leurs, R.; de Esch, I. J. P. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2457.
176. Shi, L.; Wang, L.; Wang, Z.; Zhu, H.-L.; Song, Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 585.
177. Cui, L.; Liu, Q.; Yu, J.; Ni, C.; Yu, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5530.

La fonctionnalisation des hétéroaromatiques suscite grand intérêt tant en chimie supramoléculaire qu'en chimie pharmaceutique. Parmi les techniques les plus employées, la chimie organométallique catalysée par les métaux de transition est une méthode de choix et apporte depuis plus d'un siècle une contribution majeure notamment depuis l'avènement des couplages croisés. Les défis méthodologiques contemporains reposent en grande partie sur le concept du '**mieux avec moins**' et visent notamment au développement de couplages croisés directs catalytiques impliquant des liaisons **C-CO₂H** et **C-H** avec le souci (i) d'éviter la préparation et/ou l'isolement d'intermédiaires organométalliques hautement réactifs souvent préparés dans des conditions drastiques et/ou sensibles à l'humidité et parfois instables, (ii) de réduire la production massive de sels; (iii) d'éviter les étapes de protection/déprotection des fonctions sensibles aux attaques nucléophiles. *Ce travail de thèse s'inscrit dans ce contexte et a pour objectif le développement de nouveaux couplages croisés directs décarboxylants de type C-CO₂H/C-X et C-CO₂H/C-H impliquant deux partenaires de couplages inédits, les acides carboxyaziniques N-oxydés et les acides cinnamiques α-méthoxylés, traités dans deux parties distinctes.*

Un premier travail a conduit au développement d'une méthodologie générale de couplage décarboxylant, catalysée au palladium (0) et assistée par l'argent (I), d'acides quinaldiques et picoliniques N-oxydés ainsi que de l'acide isoquinoline 3-carboxylique avec des halogéno(hétéro)arènes. En effet, bien que le cuivre (I) se soit révélé plus performant par calculs DFT pour conduire l'*ipso*-décarboxylation-métallation, seul l'argent favorise la catalyse conventionnelle coopérative Pd(0)/Ag(I) assurant la sélectivité en lieu et place de la fonction acide carboxylique. Ayant montré un large spectre de réactivité, la méthodologie tolère en particulier la présence de substituants sur le noyau azinique. Elle représente également une alternative synthétique à l'arylation directe de la liaison C-H des azines N-oxydées pour accéder aux azines 2-hétéroarylées ainsi qu'aux pyridines 2,5-disubstituées et aux isoquinoléines 3-arylées. Comme application, une approche modulable et flexible a été développée pour la synthèse d'une isoquinoline fonctionnalisée en position 1 et 3 connue comme agent antitumoral.

Le second travail a porté sur la mise au point des premiers couplages croisés décarboxylants oxydants de type C-CO₂H/C-H pallado-catalysés et assistés par le cuivre (II) d'acides cinnamiques α-méthoxylés sur une large gamme d'hétérocycles pour conduire à la formation stéréoccontrôlée d'éthers d'enol hétéroarylés en position géminal. L'introduction directe et inédite de la fonction éther vient enrichir le panel des méthodologies de fonctionnalisation des liaisons C-H des hétérocycles. Leur haut potentiel d'aménagement fonctionnel permet de diversifier consécutivement et très largement la nature de la fonctionnalisation pour accéder en particulier aux hétéroarylalkylcétones et aux alcènes poly-fonctionnalisés.

.....

The functionalization of heterocycles arouse an interest both in supramolecular chemistry and in pharmaceuticals. Based on the so-called concept *better with less*, the development of direct functionalization methodologies of heterocycles involving C-H and C-CO₂H bonds has emerged as an efficient, modern alternative and complementary process to traditional cross coupling methods, avoiding thus the use of stoichiometric organometallic reagents that are often air and moisture sensitive. *In this context, the aim of this PhD work was to develop new decarboxylative cross couplings, CO₂H / C-X and CO₂H / C-H, using substituted 2-carboxyazine N-oxides and α-methoxyacrylic acids as new coupling partners.*

The first part of this work has been focused on the development of the versatile Pd-catalyzed and Ag-assisted decarboxylative coupling of quinaldic and picolonic acids N-oxides as well as 3-carboxyisoquinoline acids with (hetero)aryl halides. Although copper (I) appeared to be more efficient by DFT calculations to perform *ipso*-decarboxylation-metallation step, only silver catalysis revealed to be much more adequate to achieve the conventional decarboxylative coupling and this was then pointed out with the high regioselectivity observed at the carboxy function site. This reaction showed a large reactivity spectrum and tolerated for the first time substituents on azinic core. It is also a synthetic alternative to the direct C-H arylation on azine N-oxides for the regioselective synthesis of 2-arylated substituted pyridines and 3-arylated isoquinolines. As application, a modular and flexible approach has been developed for the synthesis of the highly functionalized 1,3-substituted isoquinoline **5**, shown as an antitumor agent.

In the second part, the first Pd-catalyzed and Cu-assisted decarboxylative / C-H alkenylation of heterocycles with various α-methoxyacrylic acids was reported offering general stereocontrolled access to heteroarylated enol ethers in geminal position. The direct introduction of vinyl ether allows to expand the panel of C-H bond functionalizations methodologies of heterocycles. The high potential for subsequent post-functional adjustment of the vinyl ether moiety enable thus the synthesis of heteroarylated α,β-enolizable ketones and polysubstituted alkenes.

